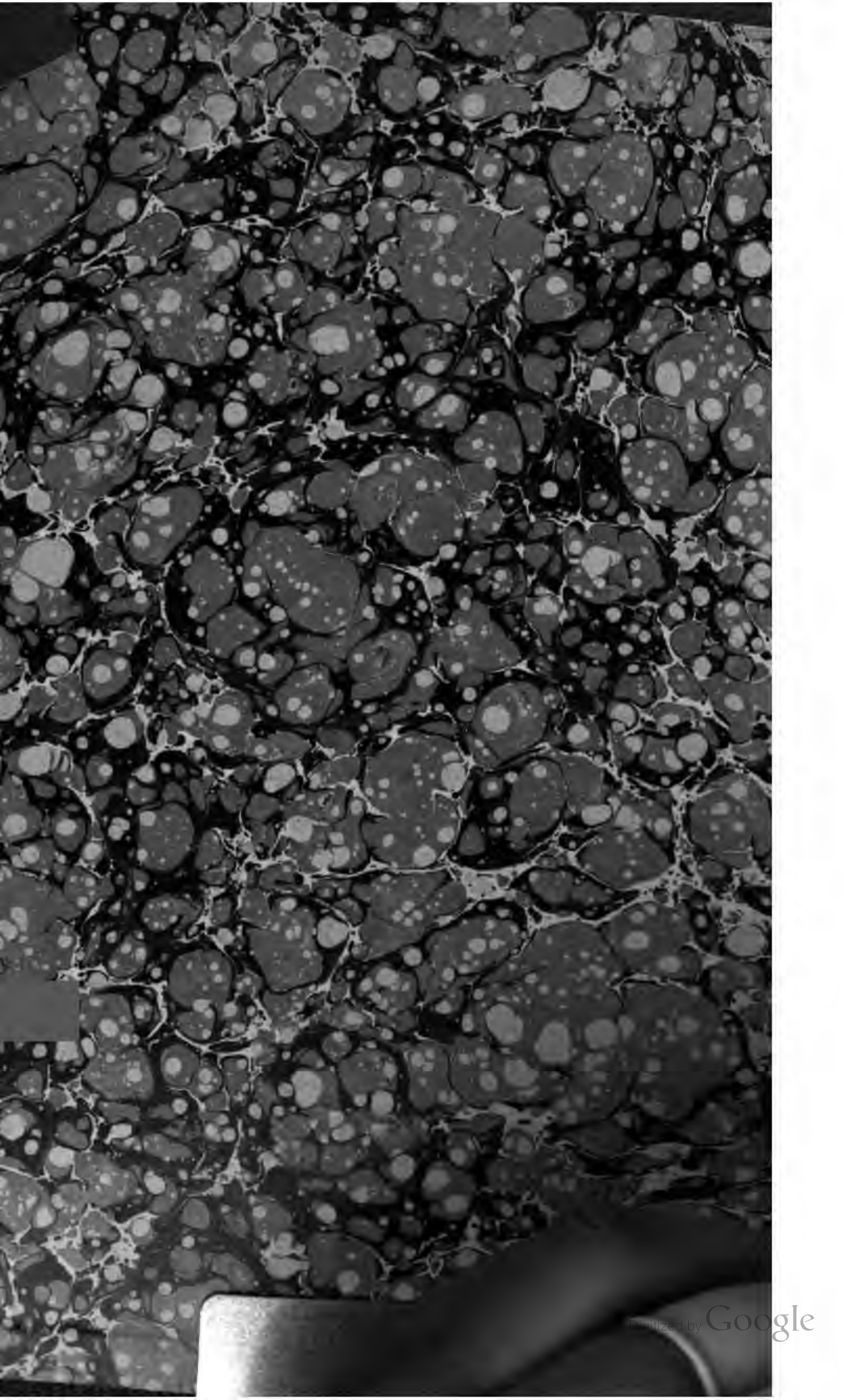
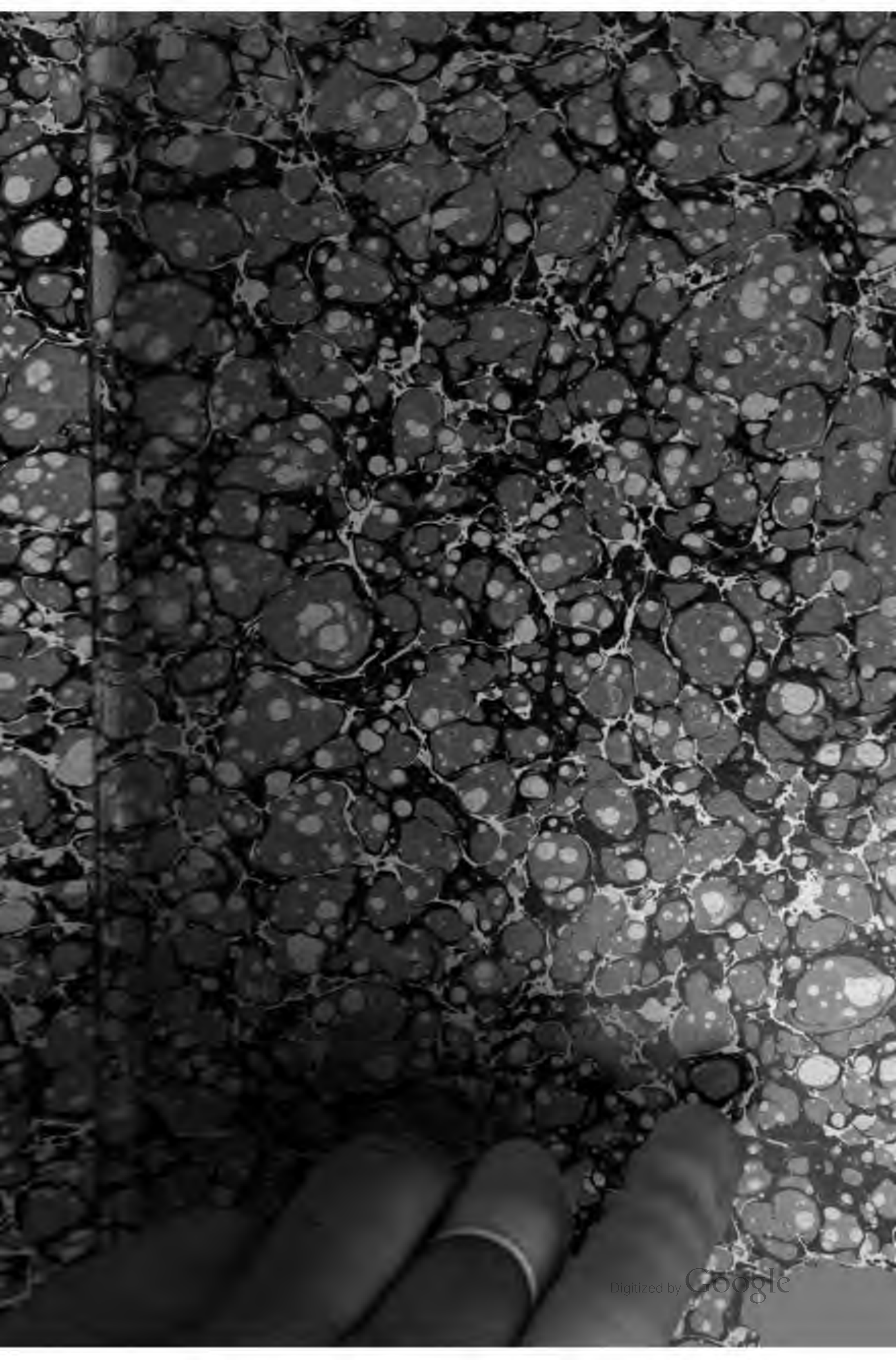

Stanford University Libraries
3 6105 008 354 517





ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

ARCHIVES ITALIENNES

DE

BIOLOGIE

REVUES, RÉSUMÉS, REPRODUCTIONS

DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES ITALIENS

SOUS LA DIRECTION DE

A. MOSSO

Professeur de Physiologie à l'Université de Turin

AVEC LA COLLABORATION DE

V. ADUCCO

Professeur de Physiologie
à l'Université de Pise

U. MOSSO

Professeur de Pharmacologie
à l'Université de Gênes

TRADUCTEUR

A. BOUCHARD

Professeur de langue française.

Tome L

avec 2 planches et 62 figures dans le texte.

ADMINISTRATION

DES

ARCHIVES ITALIENNES DE BIOLOGIE

Via del Museo, 9 - PISA

1908

Turin — Imprimerie Vincent Bona

TABLE DES MATIÈRES

Influence de quelques substances protéiques sur l'hémolyse déterminée par le glycocholate et par l'oléate sodiques (1)

par les Drs **A. DONATI** et **G. SATTA**.

(Institut de Pathologie générale de l'Université de Turin).

Il a été observé récemment que dans le système: émulsion de globules rouges à 5 % + solution d'oléate (Noguki) ou de glycocholate sodique (Bayer), il suffit d'ajouter une petite quantité de sérum pour empêcher l'action hémolytique de ces deux sels d'acides organiques.

Pour le glycocholate sodique, il a été observé aussi que cette propriété antihémolytique du sérum est liée aux substances protéiques, lesquelles agissent même indépendamment des autres composants.

La scission que l'albumine et la globuline du sang subissent par l'action de la pepsine serait suffisante pour leur enlever cette propriété antihémolytique.

Par cette expérience, l'auteur de la découverte de ce fait biologique (Bayer) s'était proposé de démontrer que l'action antihémolytique serait liée, non à une substance qui adhère à la molécule protéique, mais à cette dernière seulement. Il ne nous semble pas, cependant, que, de cette façon, la question soit résolue, car, s'il est vrai que la digestion peptique dénature et scinde la molécule protéique, il n'est pas moins vrai qu'elle pourrait détruire aussi la prétendue substance adhérant à celle-ci.

Il nous a semblé qu'il n'était pas sans intérêt de rechercher, avant tout, si l'action antihémolytique est commune à diverses substances protéiques et d'aborder ensuite la question relative au mécanisme de l'action antihémolytique elle-même.

(1) *Giornale della R. Accad. Med. di Torino*, ann. LXXI, p. 20-26, 1908.

Par brièveté nous nous bornerons à exposer une seule des expériences faites avec chacune des diverses substances; nous avertissons cependant que les résultats sont basés sur de nombreuses preuves concordantes.

La méthode que nous avons adoptée est la méthode habituelle pour les recherches sur l'hémolyse: à 1 cc. d'émulsion à 5 °/₀ de globules rouges de lapin, centrifugés et lavés à plusieurs reprises avec une solution physiologique de NaCl, on ajoutait 1 cc. de solution de substance protéique et 1 cc. de solution à 1 °/₀₀ de poison hémolytique. Lorsque le mélange, d'abord doucement agité, était resté pendant une demi-heure dans le thermostat et 12 heures dans une glacière, on enregistrait le résultat de la recherche.

Comme type d'albumine végétale, nous avons employé l'édestine (extraite des graines du chanvre), que l'on peut avoir très pure et à l'état cristallin.

Mélange			Hémolyse
1 cc. glob. r.	+ 1 cc. sol. phys.	+ 1 cc. sol. glycoch. sod. . .	+ (1)
»	»	+ 1 cc. sol. oléate sod. . . .	+ +
»	+ 1 cc. sol. édestine	+ 1 cc. sol. glycoch. sod. . .	—
»	»	+ 1 cc. sol. oléate sod. . . .	—
»	»	+ 1 cc. sol. phys.	—

On en déduit que l'édestine possède une propriété antihémolytique marquée. Comme l'édestine n'appartient pas à la classe des globulines, qu'elle n'est pas soluble dans l'eau et très peu en solution physiologique, nous l'avons dissoute en solution de NaCl à 10 °/₀. Des expériences de contrôle nous ont démontré que, non seulement cette solution hypertonique de chlorure sodique ne possède aucune action antihémolytique, mais qu'elle semble même favoriser l'action hémolytique des deux poisons.

Du reste l'édestine agit aussi à l'état de suspension: si l'on prépare une suspension d'édestine dans la solution du poison, puis que l'on agite pendant quelque temps et que l'on filtre, on ne trouve pas de trace de poison dans le liquide filtré.

L'édestine, même à l'état de suspension, a donc retenu le poison. En précipitant l'édestine par la chaleur, on obtient le même résultat d'un mélange d'édestine avec du poison; le liquide filtré n'a pas d'action hémolytique. Il n'est pas inutile de faire observer à ce sujet que les deux poisons sont *coctostables*.

---

(1) Le signe — signifie aucune hémolyse, le signe + hémolyse faible, le signe + + hémolyse forte, le signe + + + hémolyse presque complète.

Parmi les substances et les liquides contenant des protéines animales, nous avons pris en examen:

1. La gélatine, qui, comme on le voit par le tableau suivant, n'a aucune action antihémolytique, même à une concentration élevée jusqu'à 10 %.

Mélange			Hémolyse	
1 cc. glob. r. + 1 cc. sol. phys. + 1 cc. sol. de glycoch. sod.			+	+
» » + 1 cc. sol. d'oléate sod.			+	+
» » + 1 cc. sol. de gélatine	. 2 %	+ 1 cc. sol. de glycoch. sod.	+	+
» » »	4 »		+	+
» » »	6 »		+	+
» » »	8 »		+	+
» » »	10 »		+	+
» » »	2 »	+ 1 cc. sol. d'oléate sod.	+	+
» » »	4 »		+	+
» » »	6 »		+	+
» » »	8 »		+	+
» » »	10 »		+	+

Ce fait est peut-être une autre confirmation indirecte de l'impossibilité de la gélatine à remplacer, dans l'alimentation, les substances protéiques. On en déduit que la gélatine, outre qu'elle manque de certains aminoacides (par exemple le triptophane), a vraisemblablement une disposition différente des noyaux constitutifs de sa molécule, comparativement à celle des vraies substances protéiques.

2. L'ovo-albumine.

L'ovo-albumine cristallisée deux fois, suivant la méthode de Hopkins et Pinkus, dialysée ensuite pendant 10 jours, en solutions même très concentrées (jusqu'à 25 %) et tenue aussi dans un thermostat, en contact avec les deux poisons, pendant 2 heures, n'a aucune action antihémolytique.

Mélange		Hémolyse		
1 cc. glob. r. + 1 cc. sol. phys. + 1 cc. sol. de glycoch. sod. . . .		+	+	
» » + 1 cc. sol. d'oléate sod.		+	+	
» » + 1 cc. sol. ovo-albumine 50 % . .		—		
» + 1 cc. sol. ovo-albumine 2 %	+ 1 cc. sol. de glycoch. sod.	+	+	+
» » 4 »		+	+	+
» » 10 »		+	+	+
» » 50 »		+	+	+

Mélange		Hémolyse
1 cc. glob. r. + 1 cc. sol. ovo-albumine 2 %	+ 1 cc. sol. d'oléate sod.	+ + +
» » 4 »		+ + +
» » 10 »		+ + +
» » 50 »		+ + +

Il semble même qu'elle renforce l'action du poison, ou bien qu'elle rende les globules rouges plus sensibles. Ainsi, avec le glycocholate sodique, tandis que le contrôle était faiblement hémolytique, dans l'éprouvette contenant l'ovo-albumine l'hémolyse était complète.

Nous avons aussi obtenu le même fait avec l'oléate sodique.

Ce mode de se comporter de l'ovo-albumine est important, parce qu'il démontre que, suivant toute probabilité, ce n'est pas la seule composition centésimale, ni la présence qualitative des noyaux fondamentaux qui caractérisent les substances protéiques, mais que c'est surtout leur disposition. La séro-albumine et l'ovo-albumine ont à peu près la même composition centésimale et on y rencontre qualitativement, en général, les mêmes noyaux; toutefois la disposition de ces derniers doit vraisemblablement être différente; et c'est cette disposition différente qui donnerait l'empreinte caractéristique à ces deux substances protéiques.

3. Le blanc d'œuf *in toto,* au contraire, a une propriété antihémolytique, qui doit évidemment être unie ou à la cono-albumine ou à l'ovo-globuline, ou à l'ovo-mucoïde.

Mélange	Hémolyse
1 cc. glob. r. + 1 cc. sol. phys. + 1 cc. sol. glycoch. sod. . . .	+
» » + 1 cc. sol. oléate sod.	+ +
» + 1 cc. sol. de blanc d'œuf à 5 % + 1 cc. sol. glycoch. sod.	—
» + 1 cc. sol. de blanc d'œuf à 5 % — 1 cc. sol. d'oléate sod.	—

4. Le corps de Bence Jones.

Nous l'avons préparé de l'urine d'un malade, en le précipitant avec deux volumes de solution saturée de sulfate ammonique, en le redissolvant dans l'eau et en le reprécipitant avec deux volumes d'alcool. Si l'on filtre rapidement, on obtient la substance privée de sels, parfaitement blanche et très soluble dans l'eau. Une solution concentrée de cette substance ainsi préparée, non seulement n'a aucune action antihémolytique, mais, comme l'ovo-albumine, rend l'hémolyse plus évidente.

Mélange	Hémolyse
1 cc. glob. r. + 1 cc. sol. phys. + 1 cc. sol. de glycoch. sod. . .	+
» » + 1 cc. sol. d'oléate sod. . . .	+ +
» » + 1 cc. sol. du corps de Bence Jones	—
» + 1 cc. sol. du corps de Bence Jones + 1 cc. sol. de glycoch. sod.	complète
» + 1 cc. sol. du corps de Bence Jones + 1 cc. sol. d'oléate sod.	»

De ces expériences, on peut déduire un fait biologique de haute importance, à savoir: que le corps de Bence Jones, bien qu'il ait, comme l'ont démontré Abderhalden et Rostocki, une composition qualitative presque analogue à celle de la séro-albumine (on y a rencontré les amino et diamino acides, etc., des substances protéiques), doit avoir une constitution différente.

Le fait que nous avons rencontré ne pourrait être mis facilement en relation avec ce qui a été observé par les deux auteurs cités, à savoir, que la précipitine obtenue en injectant du corps de Bence Jones à des animaux agit, non seulement sur ce dernier, mais encore sur le sérum humain et sur les substances séparées de celui-ci.

5. La caséine.

La caséine n'étant soluble que dans un milieu alcalin, et ayant observé qu'une solution de $NaCO_3$ en solution physiologique contenant du carbonate en concentration, correspondant à ce qu'on appelle l'alcalinité du plasma, était hémolytique par elle-même, nous avons préparé une suspension de caséine dans la solution d'oléate sodique, laquelle a été agitée pendant une heure et demie environ, puis filtrée. Le liquide filtré avait conservé l'action hémolytique.

Mélange	Hémolyse
1 cc. glob. r. + 1 cc. sol. phys. + 1 cc. sol. oléate sodique . .	complète
» » + 1 cc. liquide filtré	+ +

Tandis que la caséine, à elle seule, n'a aucun pouvoir anti-hémolytique, celui-ci, au contraire, est possédé par le

6. lait *in toto*.

Mélange	Hémolyse
1 cc. glob. r. + 1 cc. sol. phys. + 1 cc. sol. glycoch. sod. . . .	+
» » + 1 cc. sol. oléate sod.	+ +
» + 1 cc. de lait + 1 cc. sol. glycoch. sod. . . .	—
» » + 1 cc. sol. oléate sod.	—

et il se conserve aussi dans le

7. sérum de lait, obtenu en précipitant la caséine avec la pepsine:

Mélange	Hémolyse
1 cc. glob. r. + 1 cc. sérum de lait + 1 cc. sol. de glycoch. sod.	—
» » + 1 cc. sol. d'oléate sod. .	—

Ce fait peut être regardé comme démontrant indirectement que la caséine ne possède aucune action antihémolytique, laquelle est due, au contraire, à une substance protéique qui se coagule par la chaleur, probablement la lactalbumine; en effet, avec le

8. sérum de lait bouilli et filtré on n'empêche pas l'hémolyse:

Mélange	Hémolyse
1 cc. glob. r. + 1 cc. sol. phys. + 1 cc. sol. glycoch. sod. . . .	+
» » + 1 cc. sol. oléate sod.	+ +
» + 1 cc. sérum de lait bouilli et filtré + 1 cc. sol. glycoch. sod.	+
» + 1 cc. sérum de lait bouilli et filtré + 1 cc. sol. oléate sod.	+ +

En résumé, des recherches faites, on peut conclure que les substances et les liquides protéiques, pour ce qui concerne leur propriété biologique, peuvent se diviser en deux groupes, savoir: ceux qui agissent sur le glycocholate et sur l'oléate sodique en empêchant l'hémolyse — et à ce groupe appartiennent la séro-albumine, la séro-globuline, l'édestine, le blanc d'œuf, le lait, le sérum de lait, etc. —; et ceux qui ne possèdent pas ce pouvoir antihémolytique — groupe auquel appartiennent l'ovo-albumine. le corps de Bence Jones, la caséine, etc. (1).

(1) On sait que de quelques organes, des néoformations malignes, du corps de quelques vers, etc., on extrait des hémolysines coctostables, lesquelles, suivant toute vraisemblance, agissent dans le même sens que le glycocholate et l'oléate sodique et sur lesquelles s'exerce le pouvoir antihémolytique du sérum de sang.

Nous désirons faire observer qu'on attribue une importance notable à ces hémolysines, et qu'on les rend responsables, dans quelques cas, de graves anémies de nature même pernicieuse.

Pour nous reporter à un fait établi, nous dirons que Tallqvist est parvenu à isoler du corps du Botriocéphale une substance qui, *in vitro*, est fortement hémolytique et qui, injectée chez les animaux, donne lieu à une anémie; suivant le même auteur, elle serait la cause de l'anémie provoquée par le Botriocéphale.

Récemment Faust et Tallqvist ont démontré que le composant hémolytique

Nous ne pouvons, pour le moment, répondre avec certitude à la question qui concerne le mode d'agir de ces substances anti-hémolytiques; d'après les recherches préliminaires faites jusqu'à présent, on peut supposer qu'il s'agit d'une union de la substance protéique avec le poison.

Mais nous traiterons de cette question dès que nous aurons terminé les recherches en cours, et au moyen desquelles nous nous proposons d'étudier le problème par diverses voies et de chercher, en outre, quelle est l'influence des différents colloïdes (positifs et négatifs) sur l'hémolyse provoquée, non seulement par le glycocholate et l'oléate sodique, mais encore par d'autres poisons de nature plus complexe (toxi-albumines, glycosides, etc.).

Ferments des globules rouges nucléés qui scindent les nucléines et quelques bases puriniques (1)

par les Drs G. SATTA et L. LATTES.

(Institut de Pathologie générale de l'Université de Turin).

Dans les dernières études qui ont été faites sur l'échange des corps puriniques, il a été démontré, spécialement par Burian, Jones, Schittenhelm et d'autres, que les transformations successives subies par les substances nucléiniques s'accomplissent au moyen de ferments déterminés. Bien que le nombre précis de ces ferments ne soit pas encore établi d'une manière indiscutable, on est d'accord cependant pour admettre:

---

actif contenu dans la substance extraite du Botriocéphale est l'acide oléique, lequel s'y trouve combiné avec la cholestérine. Mais si nous nous rappelons que les substances albuminoïdes du sérum ont une action fortement antihémolytique relativement à l'acide oléique, il est naturel de faire constater la contradiction qui existe entre les expériences faites *in vivo* et les expériences faites *in vitro*.

(1) *Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, 1908, n. 3-5.

1° Des ferments nucléasiques, destinés à scinder la molécule de l'acide nucléinique;

2° Des ferments désamidants (guanase, adénase) destinés à transformer les aminopurines en oxypurines (xanthine et hypoxanthine);

3° Des ferments oxydants destinés à oxyder ultérieurement les oxypurines.

Ces différents ferments ne coexistent pas dans les divers organes des différents animaux étudiés, mais souvent l'un ou l'autre d'entre eux fait défaut. Il est certain cependant que l'on a constaté que les organes et les tissus étudiés chez les mammifères prennent part dans une mesure plus ou moins grande au métabolisme des substances nucléiniques.

Au contraire le sang des mammifères se montra inapte à scinder et à transformer ces composés. Des expériences de Schittenhelm, il résulta que, en ajoutant à du sang frais, soit des aminopurines, soit des oxypurines, et en faisant l'expérience avec la technique habituelle, on parvenait à réobtenir pratiquement toute la substance ajoutée; c'est pourquoi Schittenhelm croit que le sang n'a aucune part directe dans l'échange des substances puriniques.

Partant de ces prémisses, nous nous sommes proposé de rechercher si, en prenant comme objet d'étude, non point du sang avec globules rouges anucléés, mais du sang avec globules rouges nucléés, on ne pouvait arriver à des résultats différents.

Dans nos expériences, nous avons employé exclusivement du sang frais de dindon *in toto*, ou bien des globules obtenus par centrifugation, en nous prémunissant contre les phénomènes putréfactifs au moyen de l'adjonction de toluol ou de chloroforme.

Pour la recherche des nucléases, nous avons procédé de la manière suivante:

Après avoir pris deux échantillons égaux de globules centrifugés, nous avons ajouté à l'un d'eux du thymonucléinate sodique α, et, après 10 jours de permanence dans le thermostat, nous avons déterminé l'acide phosphorique libre.

Dans le contrôle on eut P_2O_5 . . . . gr. 0,08516
Dans l'échantillon avec acide nucléinique P_2O_5 „ 0,1051

c'est-à-dire un surplus de P_2O_5 équivalant à 23,4 %.

La présence du ferment désamidant et du ferment oxydant est mise en évidence:

1° Par le fait que, dans l'autolyse de globules centrifugés, au bout de 8 jours de permanence dans le thermostat, avec courant

d'air, des quantités notables de diverses bases puriniques se mettent en liberté;

Par exemple, dans un échantillon on parvint à isoler:

0,0092 de guanine;
0,150 d'adénine (comme picrate);
0,2977 d'hypoxanthine (comme combinaison argentique);
0,0178 de xanthine (comme nitrate).

2° Par le fait que, en ajoutant de la guanine à des granules centrifugés et en les laissant 8 jours dans le thermostat, nous ne sommes parvenus à reprendre qu'une petite partie de la base (11-22 %), tandis que nous avons trouvé quintuplée, relativement au contrôle, la quantité d'acide urique qui s'est formée.

Conséquemment, en considérant que les auteurs, dans leurs expérimentations sur des organes divers, ont obtenu des résultats analogues aux nôtres, tandis que, avec du sang à globules anucléés, le résultat de la recherche fut tout à fait négatif, et puisque nous avons trouvé, au contraire, les ferments mentionnés dans les globules nucléés, on peut, suivant toute vraisemblance, déduire de là que la présence de ces ferments est liée, dans chaque cas, à celle du noyau. Cela équivaut à dire que, là où il existe des nucléoprotéidés (et nous sommes précisément parvenus à préparer l'acide nucléinique des globules du dindon) se trouvent aussi les ferments capables d'élaborer ces substances d'une si haute importance biologique.

Sur quelques phénomènes de sécrétion cellulaire étudiés expérimentalement dans un adénocarcinome de la mamelle (chien) (1)

par le Prof. G. GUERRINI.

(Institut Pathologique de l'École Supérieure de Médecine Vétérinaire de Milan).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR).

On sait que les cellules de quelques néoplasmes, et spécialement des carcinomes, seraient capables, suivant quelques auteurs, d'une véritable et propre sécrétion; que cette sécrétion serait identique, ou du moins équivalente, à la sécrétion normale du parenchyme, d'où le néoplasme prend origine; et que l'identité, ou l'équivalence, pourrait être parfaite au point d'expliquer jusqu'à l'absence de tout signe d'insuffisance dans des cas de complète substitution néoplastique d'un parenchyme sécrétant.

Et ces faits de sécrétion ne seraient pas le propre seulement du néoplasme primitif. Les nodules métastasiques en seraient capables eux aussi; et, de plus, entre le nodule primitif et la métastase secondaire existerait cette ressemblance particulière: que, dans celui-là comme dans celle-ci, les phénomènes de sécrétion seraient d'autant plus rares que l'anaplasie des cellules de néoformation est plus grande.

La question a été l'objet de nombreuses observations; mais la recherche, qui a toujours été faite sur des portions de néoplasme extirpées par le chirurgien, ne pouvait que s'arrêter au résultat de l'examen morphologique. Il m'a donc semblé qu'il n'était pas sans intérêt — puisque l'occasion me présentait un cas de carcinome de la mamelle (adénocarcinome) chez une chienne — de

(1) *Lo Sperimentale (Arch. di Biologia normale e patologica)*, ann. LXII, p. 232-242, 1908.

reprendre la question avec les méthodes que l'on suit expérimentalement pour l'étude des sécrétions.

Le carcinome est, on le sait, la forme néoplastique la plus commune, parmi celles que l'on peut rencontrer chez le chien.

Dans mon cas, il s'agissait d'une petite chienne très vieille, de race bâtarde, qui, depuis un grand nombre d'années, n'avait pas été fécondée, et qui ne l'était pas non plus à ce moment.

L'examen objectif ne laissa pas constater autre chose qu'un grossissement important de tous les paquets glandulaires, en correspondance des mamelles. Le fait, évident partout, l'était spécialement en correspondance des deux mamelons postérieurs et particulièrement du gauche, sous la base duquel émergeait une masse, des dimensions d'un œuf de poule, sur laquelle la peau s'étendait lisse, rosée, un peu luisante. La palpation ne montrait qu'une masse considérable, uniforme, non maléable, se déplaçant difficilement, sans symptômes de fluctuation. Deux piqûres exploratives restèrent négatives. Au mamelon de droite la tumeur était plus petite. Les deux tumeurs, droite et gauche, étaient parfaitement individualisées.

Les autres nodules glandulaires avaient, eux aussi, les mêmes caractères, sauf, cela s'entend, les dimensions.

Périphériquement, il n'existait pas de signes objectifs d'infiltration. L'examen du sang et des urines ne révéla rien de notable.

Après avoir soumis l'animal à une légère anesthésie, j'incisai, suivant les règles aseptiques convenables, un des nodules glandulaires et j'en exportai quelques petits morceaux.

La blessure fut suturée. Les petits morceaux de tissu furent fixés avec les liquides habituels. Les coupes furent préparées avec les méthodes les plus communes de la technique histologique et avec celles qui sont le mieux adaptées pour l'étude des sécrétions, des phénomènes dégénératifs et des inclusions cellulaires.

Voici, brièvement, quel fut le résultat de la recherche.

En faisant abstraction, naturellement, des nombreuses formes intermédiaires, il existait, dans les préparations, quatre types de structure:

A) résidus de glande mammaire, diversement conservée;

B) tissu néoplastique carcinomateux: adénocarcinome (en prédominance);

C) tissu néoplastique carcinomateux: forme cirrheuse (dans quelques parties);

D) tissu néoplastique carcinomateux: forme médullaire (en une certaine abondance).

Par brièveté je ne m'occupe que des faits qui peuvent être l'indice d'un processus de sécrétion, c'est-à-dire des granules du protoplasma.

L'étude des granules protoplasmatiques, comme élément de sécrétion dans la glande mammaire, a déjà été faite par d'autres observateurs. Mes données, obtenues avec les mêmes méthodes (méthode d'Altemann et de Galeotti), reconfirment le résultat, sauf, naturellement, les proportions.

Les cellules du type B ne présentaient, relativement aux granules, aucun fait qui pût servir à les distinguer qualitativement ou quantitativement des autres cellules du type A, à l'exception peut-être d'un degré un peu plus élevé de polymorphisme granulaire.

Les cellules néoplastiques du type C, groupées dans les alvéoles contenues entre le connectif, présentaient toujours moins de granules que les cellules des autres types. De plus, les granules, plus petits (quelquefois même si petits qu'on les voyait avec difficulté), présentaient, avec la fuchsine (méthode d'Alemann et de Galeotti), quelque évident métachromisme en jaune rosé et en jaune orangé.

Enfin, les cellules du type D étaient, en général, totalement privées de granulations protoplasmatiques. Çà et là seulement (spécialement entre les cellules des couches les plus périphériques de l'amas nodulaire), il y en avait encore quelques traces. Mais, en suivant comparativement la structure la plus fine de la masse protoplasmatique et le contenu granulaire, un fait était évident, à savoir: que plus les faits dégénératifs étaient importants et diffus, moins les granules contenus dans le protoplasma étaient nombreux. Et même, quand les phénomènes dégénératifs avaient atteint une certaine limite, il y avait absence complète de tout granule protoplasmatique.

Dans les cellules les plus altérées, avec la méthode de Flemming et avec le liquide d'Hermann, on mettait souvent en évidence de grosses gouttes et des masses noires (Lombardo). Dans tous les cas où il existait des cellules en voie de multiplication, elles ne contenaient, d'ordinaire, que peu, ou point de granulations.

Il me semble donc pouvoir me résumer, en disant:

1° que, dans la cellule néoplastique du carcinome de la mamelle, également, on peut trouver des granulations semblables à celles que l'on rencontre dans la cellule normale de la glande mammaire;

2° que la quantité de ces granules varie toujours avec la va-

riation de la forme carcinomateuse à laquelle la cellule appartient: très grande dans l'adénocarcinome (où il n'y a presque pas de différence avec la cellule normale de la glande mammaire), elle diminue dans le squirrhe et disparaît presque totalement dans la forme médullaire.

J'ai passé ensuite à la preuve expérimentale.

L'expérience a été simple. Après avoir inoculé, dans le péritoine, des doses diverses de substances pouvant stimuler la sécrétion cellulaire de la glande mammaire, j'ai recueilli, comme d'ordinaire, de petits fragments de tumeur et je les ai fixés et colorés avec les méthodes déjà indiquées.

Une première série d'expériences fut exécutée avec la pilocarpine.

J'employai des solutions à 1 % de chlorhydrate de pilocarpine en solution physiologique. Cmc. 0,5 de la solution de chlorhydrate furent administrés à l'animal par inoculation dans le péritoine. Au moment de l'expérience, l'animal pesait 7 kilogrammes.

Dès que parurent les premiers indices de l'écoulement nasal caractéristique, je pris, d'un nodule néoplastique, les petits morceaux de tissu qui devaient servir pour la recherche. Quelques heures après l'opération, c'est-à-dire quand l'animal avait complètement réacquis toute apparence normale, je pris quelques autres petits morceaux avec les précautions indiquées plus haut.

L'expérience fut répétée deux fois à cinq jours d'intervalle.

Une seconde série d'expériences fut faite avec du nucléoprotéide.

Le nucléoprotéide fut isolé de mamelles de vache avec la méthode de Wooldridge, dissous, dans la proportion de 0,3 %, dans du carbonate sodique 1 % et inoculé dans le péritoine à la dose de 5 cmc.

Cette expérience fut faite 12 jours après celle avec la pilocarpine et répétée deux fois, à cinq jours d'intervalle. Les petits morceaux de tumeur furent pris, respectivement, une demi-heure, une heure et 4 heures après l'inoculation. Ensuite, l'animal fut sacrifié. Rien de remarquable à la section. Aucune trace de métastase.

Les préparations furent obtenues suivant les manières habituelles.

Dans celles qui furent obtenues sur du matériel pris d'animaux pilocarpinisés dans le premier temps de l'inoculation et dans celles qui furent obtenues sur du matériel pris d'animaux inoculés avec le nucléoprotéide une heure après l'inoculation, la plupart des cellules normales de la glande mammaire étaient un peu modifiées. Faisant abstraction des altérations les plus génériques du noyau et de la masse protoplasmatique, et me limitant, comme toujours,

aux seuls granules de sécrétion, je dirai que, partout, ils étaient sûrement augmentés, et que, sans insister sur les particularités, leur nombre, leur forme, leurs dimensions et leur rapport, respectivement, avec le noyau et avec le protoplasma, donnaient aux cellules tous les caractères d'une certaine hyperactivité sécrétrice.

L'observation sur les préparations des cellules du type B donna un résultat identique.

Dans ces cellules également, une certaine augmentation des granulations protoplasmatiques indiquait sûrement une certaine hyperactivité, tandis que les caractères des granules, leur forme et leurs rapports étaient encore les mêmes que ceux qui sont indiqués plus haut pour la glande normale.

Dans les cellules du type C, il existait fréquemment des signes de troubles fonctionnels. Les granules présentaient, avant tout, un polymorphisme plus grand, puis un grand désordre de distribution dans la masse protoplasmatique, de très évidents métachromismes du type de ceux déjà rappelés et une tendance considérable à se rassembler en amas. De plus, il existait aussi une certaine irrégularité dans le contenu en granules entre une cellule et l'autre. En effet, tandis que, dans les types A et B, on pouvait distinguer trois types de cellules: avec noyaux riches et protoplasmas pauvres; avec noyaux pauvres et protoplasmas riches; avec noyaux pauvres et protoplasmas pauvres d'éléments de sécrétion — ce qui répondait, vraisemblablement, d'une manière un peu schématique, au commencement, au point *maximum* et au terme de la fonction — dans les cellules du type C, la distinction n'était pas possible, du moins d'une manière aussi nette. A côté de cellules ayant les caractères d'une certaine hyperfonction, il en existait parfois quelques autres avec des caractères qui ne présentaient aucun changement.

Mais la pluralité des éléments, dans les cellules du type C, avaient réagi, sans aucun doute, au stimulus fonctionnel.

Au contraire, les cellules du type D, du moins pour ce qui se rapporte aux granulations protoplasmatiques, restaient parfaitement inertes. Dans les couches les plus périphériques de l'amas nodulaire seulement, quelques cellules présentaient peut-être une légère augmentation de granulations: des granules petits, souvent très petits, d'aspect presque pulvérulent.

Mais les autres cellules du nodule, les plus nettement carcinomateuses, ne semblaient avoir réagi en aucune manière à l'action du stimulus. Elles semblaient ne pas avoir réagi pour ce qui concerne les granules, car, de fait, il y avait, dans le protoplasma, quelques autres légers changements, à savoir: une certaine raré-

faction, une certaine abondance de vacuoles, la présence de quelques gouttelettes ayant les caractères de pseudo-plasmosome. Ce n'est donc pas que le stimulus ne soit pas arrivé jusqu'à la cellule; cela veut dire que celle-ci n'a pas réagi par l'élaboration habituelle de granules.

L'observation du matériel pris lorsque l'action de la pilocarpine et du nucléoprotéide avait vraisemblablement cessé ne montra rien de notable dans les cellules du type D. Dans les autres, et spécialement dans celles des types A et B, tout se réduisait aux caractères histologiques d'éléments en épuisement. L'observation du matériel pris une demi-heure après l'injection du nucléoprotéide dans le péritoine ne donna jamais de résultat notable.

On peut en dire autant pour les cellules qui étaient en état de multiplication.

En résumé, on peut donc conclure:

1° que les granules qu'on peut rencontrer dans les cellules néoplastiques du carcinome de la mamelle doivent réellement être regardés comme des éléments de sécrétion, parce que, sous l'action d'un stimulus apte à modifier les sécrétions, ils se comportent de la même manière que dans toute autre cellule sécrétante;

2° qu'un stimulus sécrétoire, capable d'agir sur les cellules de la glande mammaire, est capable d'agir de la même manière sur les cellules de quelques formes carcinomateuses de la mamelle;

3° que le mode de se comporter des cellules du néoplasme carcinomateux n'est pas le même, à parité présumée de stimulus, dans les différents types du néoplasme. En effet, tandis que, dans l'adénocarcinome, les cellules se comportent de la même manière que les cellules normales de la glande mammaire, dans le squirrhe elles se comportent avec une certaine diversité, et, dans la forme médullaire, elles se comportent d'une tout autre manière.

La conclusion n° 1 n'est qu'une nouvelle preuve expérimentale d'un fait déjà admis par les observateurs. Les conclusions 2 et 3 ajoutent ceci en plus, que, à la différenciation morphologique de la cellule néoplastique, correspond un différent mode de réagir à un stimulus, et précisément dans ce sens: plus est grande la différenciation comme fait morphologique, plus est faible la réaction comme fait fonctionnel.

Et cela est facile à comprendre. La structure n'est que le substratum morphologique de la fonction. Conséquemment, plus est grande l'anaplasie de l'élément cellulaire, moins est énergique la réaction au stimulus spécifique.

Mais un autre fait doit être rappelé. Tandis que, en conditions que j'appellerai normales, les cellules du squirrhe présentent moins de granules que les cellules de la forme adénocarcinomateuse, stimulées, au contraire, elles réagissent quantitativement presque comme les premières. Ce qui semblerait pouvoir démontrer l'existence, dans la différenciation cellulaire, d'un moment où la cellule n'a pas encore perdu son aptitude fonctionnelle, mais où elle a besoin d'un stimulus plus fort pour que cette fonction puisse s'exercer.

L'azote nucléonique chez le gyrin de la grenouille (1).

RECHERCHES du Prof. **E. CAVAZZANI.**

(Institut de Physiologie de l'Université de Ferrare).

En continuation des recherches faites sur les corps, sur les ovaires, sur les testicules des grenouilles adultes, j'ai exécuté, avec la même méthode et dans la même but, des recherches sur les gyrins à diverses époques de leur développement.

Pris dans les fossés, les gyrins étaient tenus pendant plusieurs heures dans de larges récipients, afin de permettre à leur tube intestinal de se vider dans une certaine mesure et d'éliminer ainsi, du moins en grande partie, les substances ingérées qui ne faisaient pas directement partie des tissus. Cette précaution fut adoptée après qu'on eût constaté que le résidu sec pour cent de quelques gyrins qui venaient d'être pris atteignait jusqu'à 13,50, tandis que, pour les gyrins pris depuis quelques heures, il était de 6,18-6,30, et après qu'on eût rencontré, dans l'intestin des gyrins qui venaient d'être pris, de petites parcelles de sable et de limon. Les analyses furent exécutées en partie au mois de juin 1905 et en partie au mois de juin 1906.

---

(1) *Archivio di Farmacologia e Scienze affini.* 1907.

Dans le tableau suivant sont résumés les résultats de ces nouvelles recherches:

Date de la recherche	Nombre des gyrins	Poids total en gr.	Poids moyen d'un gyrin en gr.	Précipité au perchlorure de fer pour 100 gr. de gyrins	Azote pour 100 gr. de précipité	Quantité de nucléone pour 100 gr. de gyrins
5 juin 1905	75	6,5544	0,0873	20,9904	0,7574	0,9735
» » »	48	9,7833	0,2038	14,8417	0,5530	0,5025
15 » »	39	7,9693	0,2043	33,2250	0,3775	0,7680
» » »	39	16,9574	0,4347	36,7060	0,2692	0,6050
23 » »	14	34,3000	2,4500	5,3526	1,9054	0,6244
11 » 1906	24	30,5000	1,2708	4,9737	3,7156	1,1316
12 » »	12	69,5	5,7910	2,9080	4,4926	0,7990
13 » »	7	32,2	4,6000	3,4311	4,9362	1,0330
4 juillet 1906	7	36,7	5,2430	2,1354	5,5244	0,7223
» » »	8	37,0	4,6250	2,4959	5,8884	0,8990

Les chiffres présentés dans la dernière colonne expriment la quantité pour cent de nucléone qu'on aurait, si l'on voulait considérer comme appartenant à ce corps tout l'azote précipité par le perchlorure de fer. La moyenne de ces chiffres est de 0,8059, très rapprochée, par conséquent, de celle des corps des grenouilles adultes dans les mois de mars et d'avril, laquelle a été de 0,8961.

A cause des mêmes réserves que j'ai déjà faites autrefois, dans le doute que cet azote n'appartienne pas entièrement au nucléone, réserves que je justifierai mieux dans un prochain travail, je me borne à la conclusion suivante: dans les extraits des corps des gyrins, après l'éloignement des substances protéiques coagulables, d'autres matériaux protéiques, précipitables par le perchlorure de fer dans un milieu neutre, restent dissous. L'azote que, au moyen de cette précipitation, on peut obtenir des extraits est, en rapport procentuel, à peu près également distribué dans les corps des gyrins et dans celui des grenouilles adultes.

Mucoferrine (1).

Note du Prof. **E. CAVAZZANI.**

(Institut de Physiologie de l'Université de Ferrare).

Depuis quelque temps déjà on connaît l'aptitude que, avec d'autres matériaux protéiques, possèdent les mucines et les mucoïdes, de réagir par une précipitation au traitement par quelques sels de fer, particulièrement par le chlorure ferrique. Autant que je sache, personne n'a encore étudié les caractères spéciaux des précipités qui sont obtenus de cette manière. Je dirai plus loin les raisons pour lesquelles j'ai cru opportun d'en faire l'objet d'une étude à part; j'expose maintenant la méthode que j'ai suivie et les résultats que j'ai obtenus.

J'ai extrait la mucine du pied de l'escargot, lavé auparavant avec soin, isolé, au moyen de la section, du reste du corps de l'animal, trituré avec de la poussière de verre bien propre et traité par une solution 0,2 pour mille d'oxyde hydrate de sodium, en m'en tenant strictement aux règles indiquées par Hammarsten. J'ai recueilli la mucine précipitée avec de l'acide acétique au moyen d'un artifice que j'ai décrit ailleurs (2) et, après plusieurs précipitations successives, je l'ai obtenue à l'état de pureté relative. Avec cette mucine, j'ai préparé des solutions alcalines, qui furent portées avec précaution à l'état de neutralité; et alors, après les avoir portées à l'ébullition, je les ai traitées par une solution aqueuse de perchlorure de fer 1 °/₀₀, en neutralisant, à mesure qu'elle se manifestait, l'acidité par l'adjonction graduelle d'ammoniaque. J'ai ainsi obtenu des précipités floconneux rouge brun, plus ou moins pesants; on les débarrassait ensuite des chlorures, au moyen du lavage par décantation et sur le filtre, et, en dernier lieu, on les

(1) *Atti dell'Accad. Med.-Chir. e di Scienze naturali di Ferrara*, 1907.

(2) La Note qui contient cette indication sera publiée prochainement dans ces *Archives*.



séchait à 100° jusqu'à ce qu'il n'y eût plus aucune diminution ultérieure de poids.

J'ai extrait de la même manière l'hyalomucoïde de l'humeur vitrée du bœuf, recueillie du bulbe d'animaux tués récemment et qui, filtrée sur la gaze, était ensuite légèrement acidifiée avec de l'acide acétique jusqu'à la formation d'un précipité. Vu la ténuité du liquide, il m'a été facile de purifier l'hyalomucoïde au moyen de filtrations et de reprécipitations successives. Pour le reste j'ai opéré comme sur les mucines.

Les divers précipités ont été soumis à l'analyse de l'azote avec la méthode de Kjeldahl.

J'expose, dans deux tableaux, les résultats obtenus.

TABLEAU *A* — **Mucines.**

Num.	Quantité du précipité employé	Azote °/₀ de ce précipité
1	gr. 0,6905	0,3038
2	» 0,5980	0,4676
3	» 0,5950	0,7056
4	» 0,7016	0,7140
5	» 0,8326	0,7728
6	» 1,1699	0,9212
		Moyenne **0,6475**

TABLEAU *B* — **Mucoïdes.**

Num.	Quantité du précipité employé	Azote °/₀ de ce précipité
1	gr. 0,5493	0,7392
2	» 0,6803	0,7938
3	» 0,0074	0,4032
4	» 0,4906	0,7980
5	» 1,1096	0,6552
6	» 0,5247	0,8526
7	» 0,6205	0,7672
8	» 1,2006	0,3024
9	» 0,8034	0,3122
10	» 0,6730	0,6534
		Moyenne **0,6080**

De ce qui est exposé plus haut il ressort avec évidence que les précipités qu'on obtient, par l'action du perchlorure de fer sur les mucines et sur les mucoïdes, contiennent une quantité pour cent d'azote très basse, avec une moyenne générale de 0,62 °/₀ environ.

Il est opportun de rappeler, ici, que le chlorure ferrique précipite d'autres substances protéiques dans les conditions d'expérience mentionnées plus haut, et que cette propriété a été utilisée par Siegfried dans le but de retirer, des extraits des muscles et d'autres tissus, une substance protéique phosphorée, le nucléone. Au précipité qu'on obtient par l'union du fer avec le nucléone, Siegfried a donné le nom de *carniferrine.* Par analogie, j'ai pensé qu'on pouvait appeler *mucoferrine* le précipité obtenu par l'union du fer avec les mucines et avec les mucoïdes.

La mucoferrine, dans ses caractères, ressemble beaucoup à la carniferrine: comme celle-ci, elle précipite, dans un milieu neutre ou faiblement acide, en flocons rougeâtres, qui, recueillis en masse sur le filtre, forment une pâte consistante, et, séchés à 100°, se présentent sous forme d'écailles rouge brun, facilement pulvérisables. Comme la carniferrine, elle est soluble dans un milieu nettement acide ou bien alcalin.

Elle se différencie cependant pour deux raisons. Avant tout, comme l'acide phosphocarnique, ou nucléone, ne contient pas de soufre et contient du phosphore, tandis que les mucines contiennent du soufre et ne contiennent pas de phosphore, de la mucoferrine on peut avoir la réaction du soufre, que la carniferrine ne donne pas, et *vice versa* pour le phosphore.

La différence dans le contenu d'azote présente, à mon avis, un intérêt plus grand. Dans la carniferrine, lorsqu'elle est isolée avec beaucoup de soin, l'azote se trouve ordinairement dans les proportions de 4-6 pour cent; dans la mucoferrine, comme le démontrent les tableaux rapportés plus haut, l'azote se trouve dans les proportions moyennes de 0,60-0,64 pour cent, avec un *maximum* de 0,9212, trouvé dans la mucoferrine prise de la mucine de l'escargot.

L'intérêt de cette diversité résulte du fait que, quand on procède, avec la méthode de Siegfried, à l'analyse quantitative du nucléone dans des organes divers, on n'obtient pas toujours une carniferrine (ou ferrinucléone) avec un contenu d'azote de 4-6 °/₀, qui, d'après les recherches de Balke et Ide, devrait être regardé comme normal; mais on obtient des chiffres inférieurs, comme je l'ai amplement démontré, quand on agit sur l'humeur vitrée, sur l'ovaire de la grenouille, sur le gyrin dans les premiers temps du développement, etc.

Or, comme on sait que, dans les organes ou organismes mentionnés, on trouve des mucoïdes et des mucines et des substances analogues — peut-être des mucinogènes et des nucléo-albumines, qui peuvent échapper à la coagulation par la chaleur, spécialement après une macération prolongée à 55°-60°, comme le prescrit Siegfried dans sa méthode pour l'extraction du nucléone — ce qui est dit plus haut justifie le doute que, dans les analyses de quelques organes, la recherche quantitative du nucléone puisse être entravée par une éventuelle précipitation simultanée de matériel divers.

C'est précisément à cause de ce doute que j'ai fait les analyses décrites plus haut; et, après en avoir obtenu les résultats respectifs, j'ai cherché le soufre dans les résidus de quelques carniferrines (ferrinucléones) qui m'étaient restées des recherches assez nombreuses que j'ai faites, en continuation de celles de Siegfried et de ses élèves et de celles de Panella, sur le nucléone dans divers organes et organismes.

La carniferrine était brûlée, dans une éprouvette avec du sodium métallique; ensuite l'éprouvette était brisée dans un petit mortier qui contenait quelques cc. d'eau distillée; au bout de quelques minutes, on filtrait et, dans le liquide filtré, on essayait la réaction des sulfures avec le nitroprussiate sodique.

Voici les résultats :

Carniferrine	extraite	du cerveau de chien	=	réaction	très légère
„	„	„ „	=	„	„
„	„	„ de lapin	=	„	„
„	„	„ „	=	„	„
„	„	des œufs de grenouille	=	„	évidente
„	„	des gyrins de grenouille	=	„	„
„	„	des corps des grenouilles adultes	=	„	„
„	„	du sang du chien	=	„	„
„	„	„ du lapin	=	„	„
„	„	de l'humeur vitrée du bœuf	=	„	„

Ces faits me semblant justifier les réserves que j'ai cru devoir avancer, dans mes travaux cités, sur certaines analyses du nucléone, réserves justifiées par une observation récente de Panella, à savoir,

que les quantités de carniferrine que l'on retire d'un organe ne sont pas les mêmes, si l'on opère sur des quantités diverses, mais qu'elles sont plus grandes quand on opère sur des quantités moindres de matériel, et *vice versa.*

Pour expliquer entièrement les variations indiquées plus haut, il sera nécessaire d'entreprendre des études ultérieures, suggérées également par l'opportunité d'une analyse concomitante des propriétés pharmacologiques de la mucoferrine, considérée comme un composé organique de fer.

Contribution à l'étude du diabète duodénal de Pflüger (1)

par le Dr **A. HERLITZKA.**

(Laboratoire de Physiologie de l'Université de Turin)

Dans le fascicule de ses Archives paru le 4 juin 1907, Pflüger publiait une note préventive (2) sur une série de recherches, exécutées par lui, sur le diabète pancréatique. Dans cette note, après avoir confirmé les observations de W. Marcuse (3), suivant lesquelles l'extirpation du pancréas produit le diabète chez la grenouille, comme chez les animaux supérieurs, l'auteur rapporte que, chez la grenouille, l'extirpation du duodénum, ou la séparation du duodénum d'avec le pancréas — les conditions d'irrigation sanguine de la glande restant intègres — déterminent l'apparition d'un diabète grave.

Dans le fascicule suivant (25 juin), Pflüger publia un important

---

(1) *Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino*, vol. XIV, ann. LXXI, fasc. 3-5, 1908.

(2) Pflüger E., *Pflüger's Archiv*, 1907, vol. CXVIII, p. 265.

(3) Marcuse W., *Archiv f. Physiol.*, 1894, p. 539.

mémoire (1) sur la même question, mémoire que je dois résumer brièvement ici. Avant tout, l'auteur soumet à une critique minutieuse les travaux qui voudraient démontrer la sécrétion interne du pancréas, soit avec la méthode des injections d'extrait pancréatique chez des animaux diabétiques, soit avec la méthode des greffes. Les expériences faites avec la première méthode, ou bien avec l'injection de sang normal, n'ont pas pu, suivant Pflüger, donner des résultats positifs, parce que, en admettant même que le pancréas produise une substance antidiabétique et que celle-ci passe continuellement dans le sang, elle ne doit se trouver, à chaque moment, aussi bien dans l'organe que dans le sang, que dans une quantité minime, comme cela a lieu, par exemple, dans le foie pour l'urée. Quant aux expériences qui concernent la transplantation du pancréas sous la peau, aucune n'est de nature à exclure une action nerveuse comme cause de l'absence de glycosurie (2).

Pour essayer d'établir si le diabète pancréatique est de nature nerveuse, ou bien s'il dépend de la sécrétion interne du pancréas, Pflüger étudia la question sur la grenouille. Les résultats les plus notables furent ceux qui sont déjà rapportés dans la note préliminaire, et qu'on peut résumer dans cette importante découverte, à savoir que, en interrompant les communications nerveuses entre le duodénum et le pancréas, ou bien en extirpant le duodénum, il survient un diabète semblable à celui qui succède à l'extirpation du pancréas. Ce qu'il y a surtout d'intéressant c'est l'interprétation que Pflüger donne de ses résultats; interprétation basée sur une critique serrée de toutes les particularités. La conclusion de cette critique c'est, que le diabète ne peut être expliqué, ni en invoquant l'interruption de l'irrigation sanguine du pancréas, ni en niant la sécrétion interne du pancréas et en attribuant le diabète à la lésion de fibres nerveuses provenant de l'intestin et passant par le pancréas, sans prendre de rapports avec cet organe. Suivant Pflüger, la production de la glycose doit être considérée comme un processus dépendant, par un double mécanisme, du système nerveux: d'un côté, il existe des centres nerveux dont la stimulation détermine une production plus grande de glycose; tandis que, de l'autre côté, des centres antagonistes déterminent une sécrétion interne du pancréas, sécrétion qui empêche la production de glycose. Ce centre serait représenté par le plexus ganglionnaire du duodénum, lequel,

(1) Pflüger E., *Pflüger's Archiv*, 1907, vol. CXVIII, p. 267.
(2) Id., loc. cit., p. 271-285.

au moyen de fibres qui se portent au pancréas, en dominerait la sécrétion interne (1). Dans l'extirpation du duodénum, comme dans la séparation du pancréas d'avec le duodénum, on lèse l'appareil nerveux qui détermine la sécrétion interne du pancréas.

Dans une note successive (2) du 31 août, Pflüger communique qu'il a obtenu également la glycosurie en liant seulement avec un fil de soie les faisceaux vasculaires, et aussi les faisceaux nerveux, qui unissent le duodénum au pancréas, et puis en rouvrant les lacets; de cette manière on lèse les nerfs tandis que les communications vasculaires sont rétablies.

Les expériences de Pflüger furent répétées sur le chien par divers auteurs: Ehrmann (3), Lauwens (4) et Rosenberg (5) obtinrent des résultats négatifs. Pflüger (6), cependant, observe que cela peut dépendre des conditions différentes de la thermogenèse et de la thermorégulation.

Cependant, encore avant les recherches de Pflüger sur les grenouilles, De Renzi et Reale (7) avaient obtenu une notable glycosurie (15 grammes de glycose éliminés dans les 24 heures par un chien de 3400 grammes) chez un chien auquel ils avaient extirpé le duodénum.

Minkowski (8), dans une note publiée depuis peu, croit avoir démontré la non-existence du diabète duodénal chez le chien, n'ayant pas obtenu la glycosurie chez deux chiens auxquels il extirpa tout le duodénum au moyen d'opérations très compliquées. Il croit que les expériences exécutées par Pflüger ne peuvent pas résister à la critique.

Pflüger, cependant, dans une réponse parue dans le dernier fascicule de ses Archives (9), objecte aux recherches de Minkowski, que celui-ci a rapporté d'une manière erronée les résultats des auteurs italiens et que les résultats discordants de Minkowski peuvent être dus à la technique opératoire différente qu'il a suivie,

---

(1) Pflüger E., loc. cit., p. 313.

(2) Id., *Ibid.*, 1907, vol. CXIX, p. 227.

(3) Ehrmann R., *Ibid.*, p. 295.

(4) Lauwens, *Ibid*, vol. CXX, p. 623.

(5) Rosenberg, *Ibid.*, vol. CXXI, p. 358.

(6) Pflüger E., *Pflüger's Archiv*, 1907, vol. CXIX, p. 297.

(7) De Renzi et Reale, *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1892, n. 23, p. 560.

(8) Minkowski O., *Archiv f. exper. Path. und Pharm.*, 1908, vol. LVIII, fasc. 3 et 4, p. 271.

(9) Pflüger E., *Pflüger's Archiv*, 1908, vol. CXXII, p. 267.

technique dans laquelle un grand nombre de connexions nerveuses peuvent être lésées, de manière que, malgré l'absence d'action antidiabétique, on n'avait pas de glycosurie.

Je ne veux pas m'étendre ici sur cette polémique, mais je tiens seulement à faire observer qu'il ne paraît pas possible de soutenir l'objection de Minkowski, à savoir, que les résultats obtenus sur les grenouilles n'ont pas de valeur, parce que, chez ces animaux, la glycosurie est légère et souvent incertaine. S'il en est ainsi, il me semble que les résultats positifs n'en ont que plus de valeur.

L'importance de la découverte de Pflüger est évidente; cependant son interprétation du fait n'est pas l'unique hypothèse admissible, car on pourrait aussi penser que les centres excitateurs de la sécrétion interne du pancréas ne sont pas représentés par les ganglions existant dans le duodénum. mais que, de celui-ci, partent seulement des fibres centripètes, qui, se trouvant dans un état d'excitation tonique, déterminent à leur tour une excitation de centres situés ailleurs et, par conséquent, par voie réflexe, la sécrétion pancréatique. Nous sommes d'ailleurs habitués aussi à considérer les ganglions intrinsèques d'un organe comme étant destinés à innerver les éléments propres de l'organe; les différentes recherches faites sur les organes isolés, tels que l'intestin, l'utérus, etc., suffisent pour justifier ces vues. Il est vrai que ces expériences n'excluent pas aussi une action des ganglions intrinsèques sur d'autres organes. Quoi qu'il en soit, j'ai cru opportun d'examiner l'hypothèse de Pflüger avec d'autres méthodes.

On sait, par les nombreuses recherches de Langley et de son école (1), que la nicotine exerce une action spécifique sur les cellules ganglionnaires du système sympathique, tandis qu'elle n'empoisonne pas les fibres. J'ai donc pensé à empoisonner les ganglions de la paroi intestinale avec la nicotine.

Toutefois, on doit observer ici que, d'après des recherches ultérieures, Langley (2) croit que les plexus propres des parois intestinales " n'appartiennent pas au système sympathique, mais que ce sont des cellules d'une classe différente „. Langley arrive à cette conclusion parce que la nicotine " ne paralyse aucun des effets que l'on peut obtenir en stimulant les fibres qui sont données par le ganglion mésentérique inférieur et par les ganglions du plexus pelvien „.

La conclusion de la diversité entre les cellules sympathiques et

(1) Langley et Dickinson, *Proc. Royal Soc.*, 1889, vol. XLVI, p. 423.
(2) Langley, *Journ. of Physiol.*, vol. XIX. p. 138-139.

celles des ganglions intrinsèques de l'intestin n'est cependant pas absolument convaincante, parce que Langley observa seulement les effets moteurs de la stimulation, tandis que d'autres effets peuvent être déterminés par la stimulation, du moins par l'action d'une partie des cellules des ganglions intestinaux. Si, avec l'application de la nicotine, on parvient à déterminer la glycosurie, on démontrera en même temps qu'une partie au moins de ces cellules est de la nature des cellules sympathiques et qu'elle est destinée à présider à des fonctions sécrétrices.

Pour déterminer une action localisée, autant que possible, de la nicotine, j'ai employé comme excipient la vaseline. La méthode que j'ai employée fut la suivante:

Après avoir ouvert l'abdomen, en pratiquant une section parallèle à la veine abdominale, j'extrais le duodénum, en respectant le mésentère, jusqu'après la seconde courbure. Au-dessous de celle-ci, je lie l'intestin avec un fil de soie, de manière que la substance injectée dans le duodénum ne puisse pas s'avancer vers le cloaque. Ensuite, avec une seringue à grosses parois métalliques, comme celles qu'on emploie pour les injections de paraffine, j'aspire la vaseline fondue, contenant la nicotine. Pour ne pas léser le duodénum, j'introduis l'aiguille, à pointe émoussée, dans la paroi de l'estomac et ensuite, à travers le pylore, dans la lumière intestinale, dans laquelle j'injecte la nicotine. Il faut avoir soin que la température de la vaseline ne soit pas plus élevée qu'il n'est nécessaire pour pouvoir l'injecter. Lorsque l'injection est faite, je remets les viscères dans l'abdomen et je suture la blessure.

Comme contrôle, j'ai injecté, dans le duodénum d'autres grenouilles, de la vaseline pure, sans nicotine, et, chez d'autres encore, de la vaseline avec de la nicotine, non plus dans le duodénum, mais dans le sac lymphatique dorsal.

Les grenouilles ainsi opérées furent mises dans des sacs de gomme, comme l'indique Pflüger (1), et l'analyse de l'urine recueillie fut faite avec la méthode de Worm-Müller, en employant toutes les précautions recommandées par Pflüger (2).

Des recherches que j'ai exécutées (3), il résulte que, dans les injections de nicotine sous la peau, on n'a qu'exceptionnellement et transitoirement une très légère glycosurie; et, pour préciser, sur

(1) Loc. cit., vol. CXVIII, p. 291-292.

(2) Loc. cit., p. 292-293.

(3) Les détails de ces recherches sont résumés dans trois tableaux, publiés dans le texte original et omis ici par brièveté.



9 grenouilles, la glycosurie se manifesta dans trois cas seulement, pendant un *maximum* de deux jours, et cela quand la dose injectée était très forte. Dans un de ces trois cas, on eut glycosurie le premier jour après l'injection; l'élimination de la glycose cessa ensuite jusqu'à la cinquième journée, dans laquelle elle reparut pour disparaître ensuite de nouveau. Dans un autre cas, on eut élimination de glycose le troisième et le quatrième jour; enfin, dans le troisième cas, la glycosurie se limita à la sixième journée seulement.

Chez les grenouilles auxquelles on injecta la nicotine dans le duodénum, la glycosurie apparut, au contraire, comme un phénomène constant; elle commença dans les vingt-quatre ou quarante-huit premières heures après l'injection; dans un seul cas la glycose n'apparut dans l'urine que le troisième jour. L'élimination de la glycose est généralement abondante et elle dure jusqu'à la mort, ou bien elle s'atténue et disparaît au bout d'une semaine environ. Dans un seul cas il n'y eut pas de glycosurie; mais l'animal étant mort 24 heures après l'opération, cela n'est pas en contradiction avec les autres expériences.

En répétant l'expérience, mais sans ajouter la nicotine à la vaseline, on a des traces de glycose dans la première journée, traces qui, cependant, disparaissent immédiatement pour ne plus se représenter.

Avant de rechercher la signification de ces résultats, je dois encore ajouter que, dans deux cas (chez des grenouilles qui présentèrent de la glycosurie), j'ai cherché le glycogène dans le foie à la mort de la grenouille, avec la réaction microchimique; dans les deux cas la réaction fut positive. L'autopsie faite sur les grenouilles soumises à l'expérience montra que les rapports entre le pancréas et le duodénum et entre le pancréas et l'estomac étaient normaux. Le duodénum était toujours plein de vaseline.

L'interprétation des données rapportées ici est facile. Quand la nicotine agit en masse sur les parois du duodénum, on a la glycosurie; lorsque, au contraire, elle est injectée sous la peau, elle arrive à petites doses dans le duodénum et, dans ce cas, elle ne détermine qu'une légère élimination de glycose ou ne la détermine aucunement. On pourrait objecter que l'absorption, par le duodénum, se fait plus promptement que par la voie lymphatique; mais cette objection tombe, si l'on considère que les symptômes généraux d'empoisonnement s'observent souvent même au bout d'une demi-heure, quand l'injection est faite dans le sac dorsal, tandis que, quand elle est faite dans le duodénum, on observe

plus difficilement des phénomènes d'empoisonnement général, et, en tout cas, ceux-ci sont plus tardifs.

On est donc obligé de conclure que la glycosurie dépend de l'empoisonnement de cellules ganglionnaires existant dans la paroi duodénale. Et l'on ne peut objecter que la nicotine agit sur des ganglions placés dans le pancréas, auxquels elle arriverait plus vite du duodénum que du sac dorsal, à cause de la distance plus grande de ce dernier. En effet, par l'absorption, après avoir traversé la muqueuse intestinale, la nicotine est emportée par les voies veineuses et ne se répand pas directement dans les organes voisins.

D'autre part, les veines qui prennent origine du duodénum et se versent dans la veine porte sont: 1° la *vena duodenalis anterior,* qui, s'unissant à la *vena gastrica posterior,* forme la *vena gastro-duodenalis,* laquelle pénètre dans le lobe gauche du pancréas pour se verser dans la veine porte, dans le voisinage du foie; 2° la *vena duodenalis posterior*, qui, traversant le pancréas, se verse dans la veine porte. Ces rapports entre les veines duodénales et le pancréas sont cependant simplement topographiques et ces veines n'ont rien à faire avec la circulation pancréatique; celle-ci est constituée par des veines propres (*venæ pancreaticæ*), qui se versent dans la veine porte et dans la veine gastro-duodénale (1). De tout cela, on doit conclure que *les ganglions, dont l'empoisonnement par la nicotine détermine la glycosurie, ont leur siège dans les parois du duodénum.*

Cette conclusion semblerait nous obliger à accepter l'hypothèse de Pflüger, à savoir, que ces ganglions représentent les centres nerveux qui président à la sécrétion interne du pancréas. Mais il me semble que quelques considérations peuvent conduire à une hypothèse un peu différente.

Par les recherches de Ramon y Cajal et Sala (2) confirmées par Erik Müller (3), on sait que, dans le pancréas, il existe de nombreuses cellules ganglionnaires que l'on peut supposer être les centres qui président à la sécrétion interne du pancréas. Ces centres pourraient être mis en excitation par des stimulations provenant du duodénum par la voie des cellules ganglionnaires intrinsèques du duodénum et par le prolongement de ces cellules. De cette

(1) Gaupp, *Anatomie des Frosches*, partie 2, p. 415-416. Braunschweig, 1899.

(2) Ramon y Cajal et Sala, *Terminacion de los nervos y tubos glandulares del pancreas de los vertebrados.* Barcelona, 1891.

(3) Müller E. *Archiv f. mikr. Anat*, 1892, vol. XL, p. 405-408.

manière serait établi un arc réflexe comprenant les ganglions intrinsèques du duodénum et ceux du pancréas. Les premiers se comporteraient comme la voie *impressive*, les seconds comme la voie *expressive*; les cellules ganglionnaires du pancréas seraient donc les centres sécréteurs, mais l'interruption mécanique ou toxique d'une partie quelconque du système ganglionnaire duodéno-pancréatique déterminerait la glycosurie.

Cette hypothèse ne concorderait pas avec la doctrine de Langley (1) sur les réflexes (pseudo-réflexes) du sympathique. On sait que cet auteur, d'après ses recherches et d'après celles qu'il a exécutées avec Anderson (2), admet que la transmission des stimulations déterminant les pseudo-réflexes a lieu en remontant par les fibres précellulaires, qui donnent des collatérales à divers ganglions, et que la commutation a lieu dans un de ces ganglions. La dégénérescence des voies précellulaires entraîne la disparition de ces pseudo-réflexes.

Il est à remarquer cependant que ces expériences concernent les ganglions extrinsèques (ganglion mésentérique inférieur, ganglion étoilé, ganglions thoraciques). Devons-nous admettre que les mêmes lois gouvernent aussi les ganglions intrinsèques des organes? Autant que nous le sachions, d'après les recherches de Goltz et Ewald (3) sur les chiens avec la moelle raccourcie, il semble que les réflexes sympathiques puissent avoir lieu par l'action des ganglions intrinsèques, sans l'intervention des fibres précellulaires. En effet, ces auteurs virent reparaître, entre autres, les fonctions vésicales et la vessie se vider sous la stimulation causée par la tension de ses parois, ou à la suite de stimulations portées sur le rectum, un grand nombre de mois après l'extirpation de la moelle, c'est-à-dire quand la dégénérescence des fibres précellulaires devait être complète; les auteurs ne constatèrent jamais de réflexes dans lesquels on dût regarder comme nécessaire l'intervention des ganglions extrinsèques, mais ils considèrent comme probable une participation du plexus nerveux situé dans la paroi de la vessie (4). Les expériences de Friedenthal (5), qui, outre l'extirpation de la

---

(1) Langley, *Journ. of Physiol.*, 1900, vol. XXV, p. 364, et *Ricerche di fisiol.*, dedicate a Luciani, p. 23-29, 1900.

(2) Langley et Anderson, *Journ. of Phys.*, 1894, vol. XVI, p. 410.

(3) Goltz et Ewald, *Pflüger's Archiv*, 1896, vol. LXIII, p. 332.

(4) Id., loc. cit., p. 385.

(5) Friedenthal H., *Archiv f. Anat. und Physiol.*, 1904. p. 579.

moelle, sectionna aussi les deux vagues, démontrèrent également la parfaite conservation des fonctions végétatives, de la digestion, de la miction, de la défécation, etc., fonctions dans lesquelles on doit admettre l'intervention de réflexes sympathiques.

D'après ces considérations, je regarde comme probable l'existence de réflexes sympathiques avec l'intervention des ganglions intrinsèques et sans la participation des fibres précellulaires. Il n'est pas possible d'affirmer si, à ces réflexes, participent un ou plusieurs éléments ganglionnaires; et, si, plus haut, j'ai émis l'hypothèse que la sécrétion interne du pancréas soit sous la dépendance directe des ganglions intrinsèques de cet organe, et indirecte, par voie réflexe, de ceux du duodénum, je n'attribue pas à cette hypothèse une importance plus grande que celle d'une simple hypothèse de travail.

Le fait certain, qui résulte de mes recherches, c'est que, pour la sécrétion interne normale du pancréas, les ganglions placés dans la paroi du duodénum sont nécessaires; et par là je confirme pleinement la doctrine soutenue par Pflüger, que la corrélation entre le duodénum et le pancréas, comme organe à sécrétion interne, a lieu par l'action du système nerveux, et précisément par le moyen de cellules placées dans la paroi du duodénum.

Ces expériences démontrent, en outre, qu'une partie au moins des cellules des ganglions intrinsèques placés dans la paroi intestinale se comportent comme des cellules du sympathique en présence de l'empoisonnement par la nicotine, et que, si Langley n'est pas parvenu à établir cette démonstration, cela est dû au fait que ces cellules n'ont pas une fonction motrice, mais une fonction sécrétrice.

Sur les échanges respiratoires du cœur isolé de grenouille en conditions normales et en conditions pathologiques (1)

par le Dr DI CRISTINA.

(Institut de Pathologie générale de l'Université de Naples).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

En me servant du microrespiromètre de Thumberg, modifié par Winterstein, j'ai étudié l'échange respiratoire du cœur de grenouille en conditions expérimentales diverses. En résumant, je puis dire que les cas suivants ont été examinés:

1. Échange respiratoire du cœur sain, entier ou réduit en bouillie.
2. Échange respiratoire du cœur empoisonné avec de l'alcool, avec de la spartéine ou avec de la digitaline.
3. Échange respiratoire du cœur sain soumis à des excitations multiples ou à des stimulus tétanisants.
4. Échange respiratoire du cœur en dégénérescence graisseuse.
5. Échange respiratoire du cœur en dégénérescence graisseuse soumis à des excitations multiples ou à des stimulus tétanisants.

Pour chaque série de recherches, j'ai fait la détermination du quotient respiratoire et celle de l'O_2 consommé, cet appareil ne permettant pas d'établir directement les valeurs de l'O_2 absorbé et du CO_2 éliminé.

D'après les nombreuses expériences que j'ai faites, je crois pouvoir affirmer que le cœur isolé de la grenouille consomme moins d'oxygène que les autres organes, et que son quotient respiratoire est, en général, supérieur à 1 dans la première demi-heure après qu'il a été détaché de l'animal, tandis que, dans le temps successif, il diminue et tend à se rapprocher de un.

---

1) *Archivio di Fisiologia*, fasc. 4, 1908.

Le cœur réduit en bouillie a un quotient respiratoire égal à 1, ou peu différent, et il consomme moins d'oxygène que le cœur intègre.

D'après ces faits, je conclus qu'il y a une consommation de O^2 non seulement de la part des tissus vivants, mais encore de la part des matériaux protoplasmatiques morts (respiration non vitale). Dans la respiration vitale. le quotient est supérieur à 1, du moins dans les premiers moments de l'expérimentation. Ce fait me semble pouvoir être interprété en admettant, ou bien qu'il existe, dans le cœur normal, une provision de matériaux qui éliminent entièrement la molécule de CO^2 et que cette provision se réintègre continuellement dans le cœur fonctionnant normalement, tandis qu'elle s'épuise dans le cœur isolé, ou bien que le tissu contient une provision de O^2 qui reparaît sous forme de CO^2.

Les cœurs sains, soumis à des excitations multiples ou à des stimulus tétanisants, montrent une intensité un peu plus forte de l'échange respiratoire, augmentation qui me semble pouvoir être interprétée en admettant que le travail plus grand entraîne une consommation plus grande de O^2.

Dans l'intoxication par la digitaline ou la spartéine, le cœur ne montre pas d'altérations appréciables de son échange respiratoire; dans l'empoisonnement par l'alcool, j'ai constaté, au contraire, une augmentation sensible. Le quotient respiratoire s'est comporté différemment dans les divers cas, et, pour un même empoisonnement, on n'a pas eu des résultats constants.

Là où, selon moi, on constate une notable différence, c'est entre l'échange gazeux du cœur sain et celui du cœur en dégénérescence graisseuse. Dans le premier, j'eus une moyenne totale de mm^3 27,8; dans le second, au contraire, de mm^3 10.

Le quotient respiratoire se présenta toujours ou inférieur ou égal à 1. Cette importante réduction de l'activité respiratoire peut être mise en rapport avec l'activité moindre du cœur en dégénérescence graisseuse, et la réduction du quotient respiratoire est interprétée comme une absence des matériaux qui, pour le cœur sain, sont emmagasinés comme réserve.

Sur la consommation d'hydrates de carbone dans le cœur isolé fonctionnant (1)

(Contribution à l'étude des sources de l'énergie musculaire).

RECHERCHES du Dr **M. CAMIS**, Assistant.

(Institut de Physiologie de l'Université de Pise).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Le problème concernant les sources de l'énergie musculaire a attiré depuis très longtemps déjà l'attention des physiologistes, qui en ont cherché la solution en s'appuyant sur des principes divers et sur des méthodes variées, dont je ne m'occupe pas maintenant, renvoyant, pour les données historiques et pour la bibliographie de la question, au travail original.

Le premier qui pensa à se servir, pour cette étude, de la méthode du cœur isolé de mammifère, fut Müller (2), qui, ayant déterminé le contenu pour cent de glycose dans une solution de Ringer-Locke avant et après qu'elle avait circulé à travers un cœur de chat, fonctionnant, observa une disparition de glycose durant l'activité cardiaque, et en conclut que, dans le travail musculaire, il disparaît du sucre. Kolisch (3) éleva de graves objections contre

(1) *Zeitschr. f. allgem. Physiol.*, 1908, VIII, p. 371 (avec une fig. dans le texte).

(2) J. MÜLLER, *Studien über die Quelle der Muskelkraft. I. Mitt. Ueber den Zuckerverbrauch bei der Muskelarbeit* (*Zeitschr. f. allgem. Physiol.*, 1903, III, p. 282-302).

(3) R. KOLISLH, *Bemerkungen zu* J. MÜLLER's *Studien über die Quelle der Muskelkraft* (*Zentralbl. f. Physiol.*, 1904, XVII, 754).



ces conclusions; suivant cet auteur, les expériences de Müller laissent subsister le doute que la disparition du sucre dépende de l'action glycolytique des tissus vivants.

La question était ainsi indécise lorsque Locke et Rosenheim (1) présentèrent à la *Physiological Society* (19 mars 1904) le rapport d'expériences analogues à celles de Müller, exécutées sur le cœur de lapin isolé et fonctionnant pendant 7-10 heures, dans lesquelles ils avaient constaté la disparition de 5-9 centigrammes de glycose. En outre, en laissant le liquide à lui-même, après que la circulation avait cessé (en présence de toluol ou de thymol), ils n'avaient pas observé de disparition de sucre; ce qui rend très improbable — disent-ils — l'action d'un enzyme glycolytique dérivant du cœur. Ils affirmèrent, en outre, que, en augmentant la charge, attachée à la pointe du cœur, de 0 à 5,5 gr., la quantité de sucre disparu n'augmente pas, et que la quantité d'hydrates de carbone qui se trouvent dans le cœur à la fin de l'expérience est = 3-5 mmgr. de glycose. Ils ne trouvèrent dans le liquide ni disaccharides ni acide lactique.

En formant le plan de mes recherches, j'étais parti de l'idée de mesurer, de quelque manière, le travail mécanique accompli par le cœur, pour le mettre en rapport avec une éventuelle consommation de dextrose; et je me suis confirmé dans cette idée, lorsque les travaux cités arrivèrent à ma connaissance, en pensant:

1° que, si l'on pouvait établir une certaine proportion entre le travail et la consommation, on aurait la plus belle preuve de la dépendance des deux phénomènes;

2° que, en variant opportunément les conditions du travail, je pourrais étudier la consommation de glycose en fonction d'une variable qui n'est pas le temps. Pour expliquer ce concept, je fais observer que Müller rapporte seulement la durée de ses quatre expériences, desquelles il résulte que la consommation fut plus grande quand le cœur fonctionna plus longtemps. Mais ce fait est d'une interprétation douteuse, car, si la disparition de glycose dépendait d'une action enzymatique, elle serait naturellement, et par cela même, d'autant plus grande que l'action de l'enzyme aurait été plus prolongée. D'après la très courte communication de Locke et Rosenheim, on ne constate pas de particularités concernant la durée des expériences.

(1) F. S. Locke et O. Rosenheim. *The disappearance of dextrose when perfused through the isolated mammalian heart* (*Journ. of Physiol.*, 1904, XXXI, *Proc. of phys. Soc.*, XIV).

Mes recherches étaient déjà presque terminées quand Locke et Rosenheim (1) publièrent *in extenso* leurs recherches. Leurs résultats sont, substantiellement, ceux que j'ai déjà rapportés. Remarquables sont les expériences exécutées en faisant circuler, à travers le cœur, du liquide de Ringer-Locke privé de calcium ou privé de calcium et de potassium, cas dans lequel le cœur persiste dans un état de vie latente, mais cesse de battre. Dans ces conditions elles ont établi la disparition de glycose, mais en proportion moindre que durant l'activité cardiaque; et moindre quand le Ca et le K faisaient défaut que quand le Ca seul manquait. Les conclusions doctrinales que Locke et Rosenheim tirent de ces expériences sont certainement intéressantes, mais elles ne se rattachent pas étroitement à notre problème, relativement auquel ils concluent que " la disparition de dextrose, qui accompagne l'activité du cœur, est probablement un processus physiologique de caractère nutritif ".

Le fait générique, que le cœur isolé de mammifère consomme de la dextrose durant son activité, restait donc confirmé, mais aucune donnée n'était fournie sur les rapports entre la consommation de glycose et la quantité de travail mécanique fourni. Pendant ce temps Lambert avait publié quelques recherches sur la même question, dans lesquelles, cependant, adoptant, comme matériel d'étude, le cœur de grenouille, il arrivait à la conclusion que le cœur, isolé de l'organisme, tire de ses propres réserves l'énergie nécessaire à sa fonction.

L'accord manque donc encore sur ce problème, à la solution duquel j'espère avoir apporté une contribution par les expériences que je vais décrire. La méthode de mes recherches est, en résumé, la suivante:

On lave pendant quelques minutes, dans une capsule contenant du liquide de Ringer-Locke à la température de 37°, le cœur de l'animal d'expérience, isolé suivant la méthode désormais classique. On l'unit ensuite à l'appareil de Langendorff (modifié par le Prof. Aducco), qui est en usage dans cet Institut, et qui a déjà été décrit dans des travaux précédents, et l'on fait immédiatement circuler du liquide de Ringer-Locke oxygéné à travers son système coronaire. Le liquide qui a circulé par le cœur est recueilli, au moyen d'un large entonnoir, dans des récipients spéciaux disposés sous

(1) F. S. Locke et O. Rosenheim, *Contributions to the physiology of the isolated heart. The consumption of dextrose by mammalian cardiac muscle* (*The Journ. of Physiol.*, 1907, XXXVI, 205-220).



l'appareil. L'entonnoir se termine dans un tube de gomme, que l'on introduit à volonté, rapidement, dans l'un ou dans l'autre de ces récipients, suivant l'opportunité de l'expérience. Pendant les premières minutes, la circulation sert seulement pour laver le cœur, et l'on jette le liquide d'écoulement. A la pointe du cœur est attaché, au moyen d'une serre-fine et d'un fil, un levier isotonique d'aluminium, qui écrit sur un cylindre enfumé et auquel peuvent être attachés des poids divers. Lorsque, au bout de quelques minutes, le liquide qui a circulé sort limpide du cœur, on met en mouvement le cylindre noirci et, en même temps, on met le tube terminal de l'entonnoir en communication avec le récipient *ad hoc*. De cette manière, la quantité de liquide recueillie est celle qui correspond exactement à l'ergogramme du cœur (1). On mesure exactement le liquide, et on en analyse deux échantillons de 50 cc^3 immédiatement après que l'expérience est finie; on détermine en même temps le sucre contenu dans 50 cc^3 de la solution originale, qui n'a pas passé à travers le cœur.

La méthode de détermination suivie est celle d'Allihn modifiée par Pflüger.

La quantité de glycose qui a disparu durant l'activité cardiaque étant ainsi connue, je calculais, d'après le graphique obtenu, le travail mécanique accompli par le cœur.

Le calcul du travail accompli par le cœur, en conditions normales, est très difficile, et il a déjà été tenté sans résultats bien satisfaisants par un grand nombre d'auteurs, parmi lesquels je rappellerai seulement Frank et, plus récemment, Rothberger.

Mais, dans notre cas, les choses sont beaucoup plus simples: le cœur fonctionne à cavités vides, c'est-à-dire qu'il n'y a pas à tenir compte du travail accompli pour déplacer des masses liquides et pour vaincre des résistances externes. Il s'agit simplement d'un muscle qui se contracte et qui, en se contractant, soulève un poids, celui du levier attaché à la pointe, plus celui de la charge ajoutée au levier. Le travail dans un temps déterminé sera donc donné par le produit du poids par la hauteur à laquelle il a été soulevé à chaque contraction et par le nombre des contractions exécutées dans ce temps. Il faut ajouter à cela le travail accompli par le

(1) Quand la vélocité de la circulatiou coronaire était petite, le liquide passait une seule fois à travers le cœur; mais, quand elle était plus grande, comme cela arrivait dans quelques cas, je faisais repasser à plusieurs reprises le même liquide, pour empêcher que les différences trop petites de glycose restassent, pour 50 cc^3 de liquide, dans les limites de l'erreur expérimentale.

muscle pour se contracter, et, cela, on peut le calculer approximativement en multipliant la moitié du poids du cœur par l'ampleur de ses contractions et par leur nombre.

Pour toutes les particularités relatives au calcul du travail mécanique fourni par le cœur, je renvoie au travail original.

Je fais immédiatement quelques observations, pour prévenir des objections possibles. On pourrait observer que, de cette manière, tout le travail mécanique accompli par le cœur n'est pas mesuré, parce qu'une partie est dépensée pour vaincre le frottement du levier sur la surface enfumée, et parce que c'est seulement pour les muscles à fibres parallèles qu'il est légitime de considérer le travail accompli par le muscle, pour se contracter, comme équivalant à celui qui est nécessaire pour soulever d'autant la moitié de son propre poids. Le frottement sur le papier enfumé peut, je crois, être négligé. La seconde observation serait plus fondée; toutefois je rappelle que notre but n'est pas la mesure absolue du travail accompli, mais une comparaison entre ce travail et la consommation de glycose. Cette cause d'erreur, unie à celle qui dérive de l'impossibilité de mesurer le travail interne du muscle, sera donc cause qu'on n'aura pas une exacte proportionnalité entre le travail et la consommation, mesurés dans des cœurs différents. Mais, malgré cela, nous pourrons toujours établir — et ce sera là un premier pas — s'il y a, ou non, une dépendance entre la consommation de glycose et la grandeur du travail mécanique. L'expérience même nous indiquera comment on pourra arriver à des particularités plus exactes.

On pourrait, en outre, observer que, si le muscle cardiaque, en soulevant un poids, accomplit un travail, le poids, en se rabaissant ensuite par gravité à la fin de chaque contraction, restitue sous quelque forme le même travail. C'est précisément d'après ces considérations que Fick a exécuté ses recherches sur le travail musculaire, en se servant d'un appareil destiné à empêcher cette restitution d'énergie. Il est cependant superflu de faire observer que, tandis que ces considérations s'imposaient dans les recherches de Fick, concernant, soit la production de travail, soit la production de chaleur, elles ne s'appliquent plus dans notre cas. Le travail fourni par le muscle qui se contracte peut être restitué par la chute du poids, sous forme de chaleur, ou, en quelque manière, sous forme d'énergie dégradée, mais celle-ci ne pourra jamais réintégrer le matériel qui avait été la source de l'énergie musculaire déjà dépensée, et qui est l'objet de mes recherches.

Cela établi, je décris immédiatement en détail une expérience

quelconque, prise de la première série exécutée sur des cœurs isolés de lapin.

Expérience XI.

25 février. — Lapin ; grammes 1250.

Après avoir extrait le cœur et l'avoir laissé dans la solution de Ringer-Locke à la température de 37° C. pendant quelques minutes, je le place dans l'appareil, faisant aussitôt circuler la même solution oxygénée, à 3 h. 45′ après midi. A 4 h., je commence à écrire le cardiogramme et à recueillir le liquide d'écoulement. A 4 h. 25′ j'interromps l'expérience. Poids du cœur gr. 7,2. Charge gr. 10,2; poids du levier gr. 5. Rapport des bras de levier 4,62. Rapport des bras relativement au centre de gravité 6,5.

Quantité de liquide qui a circulé à travers le cœur cc³ 400.

Détermination du sucre.

a) Dans cc³ 50 de liquide non passé par le cœur	mgr.	49
b) Dans cc³ 50 de liquide passé par le cœur	"	40,1
" " " "	"	39,5
Moyenne	mgr.	39,3.

Consommation chaque 50 cc³, mgr. 9,7 de glycose.
Consommation totale gr. 0,0776.
Travail mécanique accompli par le cœur, gram.-centim. 9471.
Consommation unitaire de glycose mgr. 0,0082.

Comme je l'ai déjà dit, la détermination de la glycose se faisait toujours sur deux échantillons de liquide ayant passé par le cœur: dans un de ces deux échantillons, d'après le cuivre, pesé à l'état d'oxydule, on calculait, suivant les tableaux de Pflüger, la quantité de glycose; dans l'autre, l'oxydule était réduit, à chaud, en courant d'hydrogène et pesé à l'état de cuivre métallique. Parfois, après avoir pesé l'oxydule de cuivre, on procédait au contrôle suivant la méthode de Volhard. Dans les dernières expériences, un des deux échantillons fut analysé avec la méthode de Bang, en prenant ensuite, comme toujours, la moyenne des deux déterminations.

TABLEAU I.

Numéro de l'expérience	Travail en gramme-centimètr.	Glycose consommée en gr.	Glycose consommée par gramme-centimètr. (mgr.)	Charge gr.	Durée de l'activité cardiaque	Observations
I	4238	0,0645	0,015	4,08	h. 51'	Le numéro d'ordre des expériences est celui qu'elles portent dans le registre du Laboratoire. La IIe, la IIIe, la VIIe et la VIIIe ne sont pas rapportées, parce que quelque incident a empêché de conduire correctement à terme toutes les déterminations. La Xe expérience porte une consommation de glycose qui s'écarte tellement de la moyenne des autres qu'il eût été juste de l'éliminer; je la rapporte cependant aussi, tout en tenant compte de son peu de valeur.
II	—	—	—			
III	—	—	—			
IV	11155	0,170	0,015	5,2	» 35'	
V	20,000	0,131	0,0069	5,2	» 43'	
VI	15,317	0,106	0,0069	5,2	» 35' 30"	
VII et VIII	—	—	—			
IX	10,816	0,0616	0,0057	10,3	» 1 9' 45"	
X	8090	0,216	0,026	10,1	» 55'	
XI	9471	0,0776	0,0082	10,2	» 25' 18"	
XII	4145	0,015	0,0036	5,2	» 49' 15"	
XIII	17893	0,144	0,0080	10,1	» 43' 26"	
XIV	8812	0,029	0,0033	9,8	» 31'	
XV	4023	0,045	0,011	9,8	» 25'	
XVI	2550	0,039	0,016	9,8	» 27'	
XVII	15867	0,058	0,0036	7,5	» 50'	
XVIII et XIX						
XX	12557	0,045	0,0035	7,25	» 46'	
XXI	10908	0,083	0,0075	10,1	» 37'	
XXIII	5407	0,0184	0,0037	4,9	» 5[illegible]	
XXX	6383	0,0189	0,0030	4,6		
XXXI	5975	0,084	0,014		» 45'	
XXXII	6752	0,044	0,0065	4,6	» 30'	
XXXIII						
XXXV	21,075	0,060	0,0023	4,6	» 32'	

Un coup d'œil au tableau précédent montre, en premier lieu, que, durant l'activité du muscle cardiaque de lapin, une partie de la glycose contenue dans le liquide qui circule à travers son système vasculaire nutritif disparaît. Ce fait est constant et confirme les observations précédentes de Müller et de Locke-Rosenheim; reste à voir s'il est légitime de mettre le travail musculaire en rapport de cause et d'effet avec la consommation de glycose. L'objection de Kolisch, que la consommation de dextrose doive être attribuée à l'action glycolytique d'un enzyme, entraîné par le liquide durant son passage par le cœur, perd ici beaucoup de son poids, car mes expériences duraient toutes trop peu de temps, comparativement à la vélocité d'action de cet enzyme (1), tandis que celles de Müller duraient 2-4-6 heures.

Mais, un argument de plus grande valeur que cette considération, c'est la comparaison des quantités de glycose consommée suivant le temps durant lequel la solution sucrée restait en contact avec cet enzyme hypothétique. D'après ce que nous savons sur le mode d'agir de tous les enzymes, soit organiques, soit inorganiques, nous sommes obligés d'admettre que la consommation de glycose devrait être plus grande quand l'enzyme a une action plus prolongée. Et comme je faisais toujours les déterminations respectives immédiatement après que l'expérience était finie, le temps durant lequel cette action glycolytique peut s'être manifestée coïncide avec la durée de l'expérience.

L'expérience IX a duré 1 heure 9′ et 45″, et, dans cette expérience, la diminution de glycose fut de gr. 0,061, tandis que, dans la Ve et dans la VIe expérience, qui avaient duré 43′ et 35′, 30″, la dextrose consommée fut, respectivement, de gr. 0,131 et gr. 0,106.

Vice versa, dans diverses expériences de durée presque égale, comme dans la IVe (35′), dans la VIe (35′, 30″), dans la XXe (37′), on eut, respectivement, une consommation de gr. 0,170; 0,106 et 0,083.

Mais il est inutile d'insister sur cette analyse, alors que, de l'inspection du tableau, il résulte que, ***entre la durée de l'expérience et la consommation de glycose, il n'y a aucun rapport.***

D'autre part, il est également vrai qu'il n'existe pas de proportion évidente entre la grandeur du travail accompli et la consommation de glycose. En calculant, d'après ces deux données, la consommation correspondant à l'unité de travail (gramme-centimètre)

(1) Lauder Brunton et Rhodes virent, par l'action glycolytique d'un extrait de muscle, le contenu d'une solution de glycose descendre de 0,57 % à 0,2 % et de 1,25 % à 0,75 %, après une incubation de 48 et 50 heures, respectivement.

on obtient les chiffres rapportés dans la IVᵉ colonne, lesquels oscillent, comme on le voit, dans des limites plutôt larges. Ce fait ne doit pas nous étonner; il est en rapport avec ce que nous avons observé précédemment, à propos de l'impossibilité de calculer le travail interne du muscle; et, d'autre part, les phénomènes intimes d'un muscle en activité ne sont certainement pas assez simples pour nous permettre d'en attendre la constance de rendement que l'on peut exiger d'une machine; Seegen, lui aussi, dans ses déterminations comparatives de glycose dans le sang artériel et dans le sang veineux d'un groupe musculaire soumis au travail, avait obtenu des résultats très oscillants.

Cependant les chiffres de la quatrième colonne ont comme une tendance à former divers groupes, dans lesquels reviennent volontiers les mêmes valeurs de consommation unitaire. Et cela montre que le travail mécanique du cœur et la consommation de glycose doivent être liés, quantitativement, suivant des rapports qui nous échappent encore.

Il est probable que toute la glycose consommée ne constitue pas du matériel pour le travail mécanique, et que la partie qui se consomme indépendamment de la production de travail contribue probablement à l'inconstance observée. Les expériences de Locke et Rosenheim nous disent qu'une certaine quantité de dextrose disparaît aussi d'une solution qui circule à travers un cœur inactif. Elle serait dépensée dans les processus vitaux latents qui se développent toujours dans le muscle, alors même qu'il ne se contracte pas. En variant la composition du liquide nutritif, de manière à modifier l'intensité de cette vie latente, ils virent varier la quantité de sucre consommé. Déjà Morat et Dufourt (1) avaient observé que la quantité de glycose que le sang perd en traversant le muscle en repos n'est pas uniforme, mais qu'elle est sujette à des variations assez grandes (de 0 à 0,53 par minute). Cette quantité de glycose serait, suivant les auteurs français, transformée en glycogène et déposée dans le muscle, ce qui semblerait exclu, au contraire, par les observations de Locke et Rosenheim. Mais, abstraction faite de cela, il est certain que, indépendamment du travail fourni par le muscle, nous pouvons admettre une consommation de glycose liée au métabolisme de l'organe en repos, et diverse dans les différents cas.

---

(1) J. P. Morat et Dufourt, *Consommation du sucre par les muscles.* — *Origine probable du glycogène musculaire* (*Arch. de Physiol.*, 1892, S. 5, t. IV, p. 327-336). — *Sur la consommation du glycogène des muscles pendant l'activité musculaire* (*Arch. de Physiol.*, 1892, S. 5, t. IV, p. 457-464).

Ce facteur variable, et dépendant de moments que nous ignorons encore, masque, à mon avis, dans un grand nombre de cas, la proportionnalité entre le travail mécanique et la consommation de glycose dans les expériences qui viennent d'être rapportées.

Voulant donc avoir une preuve plus sûre du rapport qui existe entre ces grandeurs et rechercher en même temps l'effet de la variation de quelque autre condition expérimentale dans la consommation de dextrose, j'ai fait quelques observations en appliquant à la pointe du cœur des charges différentes à diverses périodes de l'expérience.

Expérience A.

8 mars. — Lapin ; gr. 1300.

Le cœur, extrait et mis dans du liquide nutritif à 37° pendant quelques minutes, est placé dans l'appareil à 2 h. 55′ après midi. On fait immédiatement circuler du liquide de R.-L. oxygéné.

On commence à écrire le graphique à 3 h. 6′.

Température interne 37°, externe 37°,5.

Poids du cœur gr. 6,1. — Rapport des bras de levier: $r_1 = 4{,}62$; $r_2 = 6{,}5$.

Poids du levier, gr. 5.

Charge de 3 h. 6′ à 3 h. 13′,30″ et de 3 h. 27′ à 3 h. 39′, gr. 4,9.

Charge de 3 h. 13′,30″ à 3 h. 27′, gr. 14,7.

Liquide ayant circulé tandis que le cœur fonctionne avec une petite charge, cc³ 135.

Liquide ayant circulé tandis que le cœur fonctionne avec une grosse charge, cc³ 110.

Détermination de la glycose.

a) 50 cc³ de liquide de contrôle	mgr.	50
b) 50 cc³ de liquide ayant circulé à forte charge	„	43,9
„ „ „ „	„	44,3
Moyenne	mgr.	44,1
Consommation de glycose chaque 50 cc³	„	5,9
Consommation totale	„	16
c) 50 cc³ de liquide ayant circulé à petite charge	„	44
Consommation de glycose pour 50 cc³	„	6
Consommation totale	„	13.

Travail mécanique accompli avec la charge 4,9 = grammecentimètres 4518.

Travail mécanique accompli avec la charge 14,7 = gramme-centimètres 4294.

Consommation par unité de travail } avec la charge 4,9 = mgr. 0,0028
„ „ 14,7 = „ 0,0037.

EXPÉRIENCE B.

14 mars. — Lapin; gr. 1150.

Le cœur, isolé et traité de la manière habituelle, est placé dans l'appareil à 3 h. 15' après midi. Il circule du liquide de Ringer-Locke oxygéné.

3 h. 27',30", on commence à écrire le cardiogramme.

Température interne, 37°; externe, 37°,8-38°.

Poids du cœur, gr. 5,7. Poids du levier, gr. 5. — Rapport de ses bras, $r_1 = 4,62$; $r_2 = 6,5$.

Charge: Durant la première et la quatrième ligne de tracé, gr. 14,7.
Durant la seconde et la troisième ligne de tracé, gr. 4,9.
Liquide ayant circulé durant le travail à charge forte, cc³ 136.
Id. id. id. id. à petite charge, cc³ 180.

Détermination de la glycose.

50 cc³ liquide de contrôle (n'a pas passé par le cœur)	mgr.	57,5
50 cc³ liquide ayant circulé à forte charge	„	45,9
50 cc³ liquide ayant circulé à petite charge	„	53,5

Consommation totale, respectivement mgr. 31,3 et 14,4.

Le travail mécanique accompli par le cœur avec le poids plus fort fut de gramme-centimètres 2583; celui qui fut accompli avec la charge la plus petite, 1450.

Consommation par unité de travail } avec la charge 14,7 mgr. 0,012
„ „ 4,9 „ 0,0095.

EXPÉRIENCE C.

15 mars. — Lapin; gr. 1300.

Expérience semblable à la précédente. La charge appliquée pendant qu'on écrit la 1re et la 3e ligne de tracé est de gr. 4,9; et, tandis qu'on écrit la 2e et la 4e, de gr. 14,7.

Travail accompli à petite charge, gramme-centimètres 1873, avec une consommation de mgr. 18 de dextrose.

Travail accompli à forte charge, gramme-centimètres 677, avec une consommation de mgr. 21 de dextrose.

Consommation par unité de travail } avec la charge 4,9 = mgr. 0,0098
„ „ 14,7 = „ 0,031.

EXPÉRIENCE D.

19 mars. — Lapin ; gr. 1450.

Expérience semblable aux précédentes. La charge appliquée tandis qu'on écrit la 3e, la 4e et la 5e ligne du tracé est de gr. 10,1, et celle qui est appliquée tandis qu'on écrit la 6e, la 7e, la 8e et la 9e ligne est de gr. 4,9.

Travail accompli à petite charge = gramme-centimètres 61,48, avec une consommation totale de glycose = mgr. 14,4.

Travail accompli à forte charge = gramme-centimètres 97,19, avec une consommation totale de glycose = mgr. 43,8.

Consommation de glycose par unité de travail { avec la charge 4,9 = mgr. 0,0023
„ „ 10,1 = „ 0,0045.

EXPÉRIENCE E.

3 mai. — Lapin ; gr. 1300.

Expérience semblable aux précédentes. La charge appliquée tandis qu'on écrit la 1e, la 2e, la 7e et la 8e ligne est de gr. 4,9 ; durant la 3e, la 4e et la 9e elle est de gr. 9,6.

Travail mécanique accompli à petite charge = gramme-centimètres 5935.

Travail accompli à forte charge = gramme-centimètres 6622.

Consommation de glycose dans le premier cas, mgr. 16,2 ; dans le second, mgr. 36,4.

Consommation de glycose par unité de travail { avec la charge 4,9 = 0,0027
„ „ 9,6 = 0,0057.

EXPÉRIENCE F.

14 mai. — Lapin ; gr. 1150.

Expérience semblable aux précédentes. D'abord avec une charge de gr. 4,9, ensuite avec une charge de gr. 7,3 et enfin de gr. 10,1.

Le travail mécanique accompli fut, respectivement, de gramme-centimètres 4810, 6177 et 477. La consommation de glycose correspondante rencontrée fut de mgr. 17,66 et 23 ; ce qui équivaut à une consommation de dextrose, par unité de travail mécanique :

avec charge 4,9, de mgr. 0,0037
avec charge 7,3, de „ 0,0106
(avec charge 10,1 de „ 0,046) (1).

(1) J'ai rapporté ces données relatives à la 3e partie de l'expérience, tout en

Le résultat des expériences précédentes c'est que le muscle cardiaque consomme des quantités diverses de glycose pour accomplir le même travail mécanique, suivant la tension à laquelle il est soumis, et, précisément, que la consommation est plus grande quand la charge est plus forte.

Mais, ce qui est le plus important, c'est d'observer que, si la quantité de glycose consommée dans diverses périodes de la même expérience, dans lesquelles l'unique condition expérimentale qui a varié est la charge, varie avec celle-ci, la dépendance entre le travail mécanique et la consommation de sucre reste prouvée — du moins pour une partie de la consommation rencontrée — indépendamment de tout autre facteur possible.

Pour éliminer le doute que la diversité dans la consommation puisse dépendre, non de l'influence de la charge, mais des diverses conditions du métabolisme musculaire, du commencement à la fin de l'expérience, j'ai changé, comme on le voit par les expériences rapportées, les modalités de la recherche, en appliquant la charge forte tantôt dans la 1e moitié de l'expérience et tantôt dans la 2e, et, le plus souvent, en alternant diversement le poids plus gros avec le poids plus petit, mais en tenant toujours soigneusement distinctes les portions de liquide correspondant à des périodes diverses de travail.

Dans le cours de mes expériences, ayant parfois employé le cœur de chat au lieu du cœur de lapin, il m'arriva d'observer un mode de se comporter spécial, que je crus d'abord dû à une erreur analytique, mais qui, s'étant répété, attira mon attention, m'induisant à exécuter une série d'observations sur le cœur de chat.

Dans deux expériences (XXIV et XXV du registre), le contenu pour cent en glycose du liquide qui avait circulé à travers le cœur de deux jeunes chats m'apparut, ou bien égal, ou bien légèrement supérieur à celui de la solution originale. Celle-ci contenait 0,1 °/₀ de dextrose, et, du liquide passé par le cœur, la 1e portion contenait exactement 0,1 °/₀, la 2e 0,113 °/₀ (exp. XXIV); dans l'autre expérience (la XXVe), le même fait se produisit, c'est-à-dire que le liquide d'écoulement contenait — suivant les portions dans les-

étant convaincu qu'elles ne peuvent être prises en sérieuse considération; le fait que le cœur déjà fatigué s'est arrêté immédiatement, la petite quantité de travail mesurable et de liquide ayant circulé rendent ces chiffres très peu sûrs.

quelles je l'avais distingué — de 8 à 10 mgr. °/₀ de plus que le liquide de contrôle.

Voulant m'assurer de ce fait, vraiment inattendu, j'ai répété l'observation sur 11 cœurs de chat, en essayant d'appliquer à l'organe fonctionnant une charge convenable pour qu'il pût fournir une bonne quantité de travail.

Je rapporte sous forme de tableau les résultats de ces expériences, qui, du reste, furent exécutées absolument comme celles qui ont été précédemment rapportées.

TABLEAU II.

Expériences sur le cœur isolé de chat.

Numéro d'ordre	Travail mécanique en gramme-centim.	Charge gr.	Durée de l'expérience	Glycose °/₀ dans le liquide de contrôle gr.	Glycose dans le liquide par le cœur	Différence pour cent en gr.
XXVI	6 054	14,5	h. 0 30′	0,102	0,103	+ 0,001
XXVII	12 391	14,5	» 1 13′	0,100	0,098	− 0,002
XXVIII	6 394	14,5	» 1 17′	0,102	0,106	+ 0,004
XXXVI	21 083	14,5	» 0 56′	0,102	0,106	+ 0,004
XXXVII	35 815	14,5	» 1 50′	0,105	0,108	+ 0,003
XXXVIII	74 396	14,5	» 1 10′	0,099	0,0995	+ 0,0005
XXXIX	58 898	14,5	» 1 32′	0,100	0,100	0,0
XL	7 400	14,5	» 0 32′	0,184	0,184	0,0
XLI	64 000	14,5	» 1 42′	0,184	0,188	+ 0,004

De l'examen du tableau précédent, il résulte que, durant l'activité du muscle cardiaque, le liquide nutritif qui l'arrose, ou bien maintient inaltéré son contenu en dextrose, ou bien l'augmente légèrement. L'unique cas dans lequel apparaît une légère diminution de deux mgr. chaque 100 cc³ de solution rentre sans doute dans les erreurs expérimentales.

Nous sommes donc en présence d'une différence profonde entre

l'utilisation de matériel de travail dans le muscle cardiaque de lapin et cette même utilisation dans le cœur de chat.

Pour pouvoir nous expliquer cette différence d'une manière plausible, nous devons, avant tout, chercher quel est le matériel consommé par le cœur de chat en activité, en supposant qu'il ne consomme pas de glycose. La première hypothèse qui se présente à l'esprit c'est qu'il consomme du matériel de réserve qui lui est propre, car on ne peut attribuer une fonction nutritive proprement dite aux autres composants du liquide Ringer-Locke.

Les recherches d'auteurs précédents laissent très incertaine une consommation de substances azotées, et les observations de Sawjalow (1), exécutées sur le cœur isolé de mammifère, excluent que, durant le travail, ait lieu une désintégration de substances albumineuses.

D'après cette considération, et parce qu'il était naturel de rechercher la substance consommée par le myocarde de chat dans le groupe même auquel appartient le matériel de consommation pour le cœur de lapin, j'ai voulu voir, si, durant l'activité du cœur de chat, son contenu en glycogène diminue. Comme je l'ai déjà mentionné précédemment, les recherches dans ce sens ne sont pas rares; la plupart d'entre elles se rapportent, cependant, à des muscles squelettiques.

Afin de m'assurer si le cœur de chat trouve, dans ses réserves de glycogène, la source d'énergie qui ne semble pas représentée, pour lui, par la glycose circulante, j'ai déterminé le contenu pour cent de glycogène dans une série de cœurs qui venaient d'être extraits de l'organisme, répétant ensuite la même détermination dans une autre série de cœurs qui avaient fonctionné pendant quelque temps dans l'appareil habituel (2). Dans le premier cas, on coupait le cœur en morceaux et on le réduisait rapidement en bouillie, après l'avoir isolé avec la méthode habituelle et l'avoir lavé en solution Ringer-Locke; c'est-à-dire quand il présentait encore une vitalité énergique, pour exclure toute possibilité d'une consommation post-mortelle. De même aussi, dans la seconde série, je n'attendais pas que le cœur se fût épuisé dans l'appareil, mais je procédais aux manipulations analytiques quand il battait encore assez régulièrement.

---

(1) W. SAWJALOW, *Muskelarbeit und Eiweissumsatz* (HOPPE-SEYLERS *Zeitschr. f. Physiol. Chemie*, 1905, t. XLVIII, p. 85-86).

(2) La méthode suivie pour la détermination du glycogène est celle qui est indiquée par Pflüger: *Vorschriften zur Ausführung einer quantitativen Glykogenanalyse* (*Pflüger's Archiv*, 1903, XCIII, p. 163-185).



Voici, en résumé, les résultats de ces analyses, réunis en deux tableaux. Le contenu pour cent en glycogène est rapporté au poids du muscle cardiaque frais.

TABLEAU III.

Cœurs de chat normaux. Recherche du glycogène.

	Poids du cœur gr.	Oxydule de Cu. mgr.	Glycogène comme glycose en mgr.	Glycogène pour cent
1	9,3	59	21,5	0,231
2	8,8	60	21,8	0,247
3	6,8	65	23,9	0,351
4	10,2	95,1	37,0	0,362
5	6,5	73	37,3	0,420
6	4,7	55	19,7	0,419
Moyenne	**7,71**	**67,8**	**25,4**	**0,338**

TABLEAU IV.

Cœurs de chat qui ont travaillé. Recherche du glycogène.

	Travail en gramme-centim.	Poids du cœur gr.	Oxydule de Cuivre mgr.	Glycogène comme glycose en mgr.	Glycogène pour cent
1	6 054	12,6	73,9	27,74	0,2200
2	12 390	17,5	77,5	29,5	0,1690
3	6 394	12,00	18,0	7,6	0,0610
4	21 043	18,2	45,0	15,46	0,0849
5	35 815	20,0	41,0	13,83	0,0691
6	74 396	19,0	78,0	29,5	0,1550
7	58 890	19,0	27,0	9,0	0,0575
8	7 400	9,0	29,6	9,3	0,1355
9	64 000	26,0	68,0	28,0	0,0903
Moyenne	—	**17.2**	**50,8**	**18,88**	**0.1158**

De la comparaison de ces deux séries, il résulte avec évidence que les cœurs qui ont fonctionné pendant un certain temps isolés présentent un contenu en glycogène beaucoup moindre que les cœurs qui viennent d'être extraits de l'organisme. Sauf dans l'expérience sixième, dans laquelle le cœur, bien qu'ayant fourni un travail mécanique considérable, contient encore une certaine quantité de glycogène (de beaucoup inférieure, cependant, à la moyenne des cœurs normaux, on observe, dans toutes ces expériences, une certaine correspondance entre la consommation de glycogène et la quantité du travail accompli. La différence en poids entre les cœurs du tableau III et ceux du tableau IV est en rapport avec le poids différent des animaux auxquels ils appartenaient (1).

Il reste maintenant à voir si le cœur du lapin diffère de celui du chat pour l'utilisation de ses réserves en glycogène, comme il en diffère pour celle de la dextrose circulante. Dans ce but, j'ai exécuté deux séries de déterminations analogues aux précédentes; je les rapporte dans les tableaux V et VI.

TABLEAU V.

Cœurs de lapin normaux. Glycogène.

	Poids du cœur gr.	Oxydule de Cu. mmgr.	Glycogène mmgr.	Glycogène °/₀
1	4,15	76	28.65	0,690
2	3,65	24	16,7	0,204
3	2,95	49	17,13	0,572
4	4,30	74	27,78	0,646
5	3,68	41,6	14	0,380
6	7,35	82,8	31,65	0,444
Moyenne	**4,34**	**57,9**	**20,98**	**0,490**

(1) Cfr. le travail original.

TABLEAU VI.

Cœur isolé qui a travaillé dans l'appareil. Glycogène.

	Poids du cœur gr.	Oxydule de Cu. mmgr.	Glycogène mmgr.	Glycogène °/o	Travail en gramme-centim.
1	5,1	36,8	20,4	0,400	5975
2	6,9	59,8	21,72	0,315	6752
3	6,0	87,0	33,5	0,570	5942
4					
5	6,8	58,1	21,0	0,308	21 075
Moyenne	**6.2**	**69.4**	**24.15**	**0,398**	

Le contenu pour cent en glycogène dans les cœurs des deux séries apparaît à peu près égal; tout en se rappelant que les différences individuelles, qui ont toujours été reconnues considérables, ne permettent pas de tirer des différentes données une moyenne digne de sérieuse considération, il est cependant clair que les valeur des deux séries restent toujours du même ordre de grandeur, et que quelques cœurs qui ont fonctionné dans l'appareil contiennent une quantité de glycogène supérieure à celle d'autres cœurs venant d'être extraits de l'organisme vivant. Il ressort donc de ces recherches, que le cœur de lapin, en fonctionnant, ne consomme pas ses réserves de glycogène, ou ne les consomme qu'en très petite partie.

Étendant mes recherches à un autre carnivore, j'ai exécuté, sur quelques exemplaires de *Canis vulpis*, des expériences tout à fait semblables aux précédentes.

Les résultats de ces expériences se trouvent réunis dans les deux tableaux suivants.



TABLEAU VII.

Expériences sur le cœur isolé de *Canis vulpis*.

Numéro d'ordre	Poids de l'animal gr.	Poids du cœur gr.	Charge gr.	Travail mécanique accompli gr.-cent.	Glycose % dans le liquide passé par le cœur, gr.	Glycose % dans le liquide passé par le cœur, gr.	Différence pour cent gr.
I	1300	18	10	12 103	0,085	0,088	+ 0,003
II	1250	13	10	16 400	0,085	0,092	+ 0,007
III	1300	18	10	12 200	0,085	0,086	+ 0,001
IV	1400	17,5	10	4 500	0,091	0,093	+ 0,043

TABLEAU VIII.

Contenu en glycogène de cœurs frais et de cœurs qui ont travaillé.

A. Cœurs qui ont travaillé dans l'appareil					*B.* Cœurs venant d'être isolés				
Numéro	Poids de l'animal gr.	Poids du cœur gr.	Glycogène en mgr.	Glycogène %	Numéro	Poids de l'animal gr.	Poids du cœur gr.	Glycogène en mgr.	Glycogène %
I	1300	18	9,9	0,055	I	1200	10	24	0,240
II	1250	13	5,0	0,038	II	1250	14	35	0,250
III	1300	18	6,3	0,035	III	1400	16	33	0,206
IV	1400	17,5	17,45	0,091					
Moyenne	—	**16,6**	**9,64**	**0,055**			**13,3**	**30,6**	**0,232**

Une interprétation des faits que j'ai observés — surtout si l'on veut les mettre en rapport avec toutes les recherches et les connaissances précédentes — n'est certainement pas facile et serait peut-être prématurée.

Mais, en coordonnant les éléments expérimentaux recueillis, on a ce résultat significatif: que le muscle cardiaque du lapin (her-

bivore) isolé de l'organisme consomme, durant son activité, de la glycose contenue dans son liquide nutritif, et ne consomme pas de glycogène; le muscle cardiaque du chat et celui du renard (carnivores) consomment du glycogène et ne consomment pas de glycose. Cette dernière donnée doit être prise sans restriction, tandis que la première, peut-être, doit être comprise dans le sens que le muscle consomme de préférence la glycose circulante, sauf à avoir recours, en cas de nécessité, au glycogène de ses propres réserves.

Si ce fait était mis en rapport avec les caractères de l'alimentation du lapin, du chat et du renard, comme je tends à le croire, cela signifierait que les herbivores peuvent tirer parti directement, pour le travail musculaire, de la glycose dérivant d'une scission des hydrates de carbone de leurs aliments végétaux; tandis que les carnivores devraient toujours reconstituer, des produits de désintégration de leurs aliments, du glycogène, qui représenterait ensuite la source de leur énergie musculaire.

Je n'ai pas expérimenté sur le chien; cet animal est trop adapté à une diète mixte pour qu'on puisse le considérer comme un véritable carnivore: il est à penser que les tissus du chien peuvent avoir acquis des propriétés (enzymatiques ou protoplasmatiques) de nature à permettre une utilisation de matériel correspondant à son alimentation.

Les faits que j'ai observés et l'hypothèse par laquelle il me semble pouvoir les interpréter ne sont pas inconciliables avec nos connaissances actuelles. En dehors des expériences de Müller, suivant lesquelles on aurait une consommation de glycose de la part du cœur actif de chat, cette consommation n'a pas été observée directement sur des muscles de carnivores. Mais j'ai déjà parlé, au commencement de ce mémoire, des doutes que ces expériences peuvent susciter, relativement aux conclusions que l'auteur en a tirées (1).

Les expériences, déjà citées, de Morat et Dufourt, furent exécutées sur le cheval; celles de Seegen et de Cavazzani (2) sur le

---

(1) Tout récemment, Müller a publié une courte note pour attirer l'attention de Locke et Rosenheim sur la priorité de ses recherches; mais il ne mentionne nullement les objections qu'on a, et à juste titre, soulevées contre elles (cfr. *Zentralbl. f. Physiol.*, 1908, XXI, 831-833); il répète seulement qu'il a donné la démonstration directe et exacte que, dans le travail musculaire, il se consomme de la glycose.

(2) Cavazzani, *Blutzucker und Arbeitsleistung* (*Zentralbl. f. Physiol.*, 1895, VIII, p. 689-694).

chien; et j'ai déjà dit quelles sont les raisons qui empêchent d'étendre aux carnivores les phénomènes observés chez ce dernier.

Du reste, dans les expériences de Seegen, on voit que le contenu en substances réduisantes du sang veineux (lequel est moindre que dans le sang artériel, quand le muscle est en repos) devient toujours plus grand, quand le muscle est soumis à une stimulation faradique directe. C'est seulement lorsque la stimulation a lieu par voie nerveuse que la glycose du sang veineux diminue, comparativement à celle du sang artériel; mais, ce fait également n'est pas constant, et c'est parfois l'inverse qui a lieu.

Les recherches de Cavazzani (sur le chien) ne sont pas non plus une démonstration que, dans le travail musculaire, le sucre représente la source d'énergie, et l'auteur le reconnaît lui-même à la fin de sa note.

D'autre part, la disparition de glycogène des muscles en activité fut presque toujours observée chez le chien — c'est-à-dire chez un animal qui, alors même qu'il peut avoir acquis une certaine adaptation à l'alimentation mixte, n'aura pas perdu pour cela les aptitudes qui lui sont propres comme carnivores — ou bien chez les grenouilles. La grenouille étant un animal insectivore, il est probable qu'elle se comporte, à notre point de vue, comme un carnivore; et, en même temps que cela explique très bien la consommation de glycogène intramusculaire durant le travail, consommation qui a été observée par plus d'un auteur, cela explique aussi les conclusions auxquelles est arrivé Lambert (1). Cet auteur, en se servant du cœur de grenouille et de la méthode de détermination *calorimétrique* du glycogène, est arrivé à conclure que " le cœur de grenouille isolé de l'organisme tire de ses propres réserves l'énergie nécessaire à sa fonction " (2).

Je ne veux cependant point faire une discussion de mes expériences au point de vue de l'interprétation dont elles sont susceptibles.

---

(1) M. Lambert, *Dépense d'énergie dans le fonctionnement du cœur* (*Journ. de Physiol. et de Path. gén.*, 1906, VIII, p. 980-987).

(2) A ce propos, l'expérience de Jensen présenterait un certain intérêt; cet auteur trouva, dans un cœur isolé de grenouille, qui avait battu 4 jours spontanément, une quantité normale de glycogène. Mais quelle confiance peut mériter l'analyse exécutée sur un cœur du poids de gr. 0,06, qui aurait contenu gr. 0,00025 de glycogène? Et, observons que Jensen, en décrivant sa méthode calorimétrique, lui attribue des erreurs de + 2,23 à — 3.03 %. Mais la plus petite erreur *absolue* qu'il énonce est de gr. 0,0698, et le poids absolu du glycogène, dans ce cœur, aurait été de gr. 0,00025!

Il me suffit de faire observer que, dans la question de la source de l'énergie, il faudra toujours plus limiter exactement les données du problème et les conclusions respectives, en évitant les conclusions généralisatrices, qui sont peut-être une des causes pour lesquelles cette question est encore si obscure. Pour le moment, mes observations me suggèrent les conclusions suivantes.

CONCLUSIONS.

a) Durant l'activité du cœur isolé de lapin (herbivore), une partie de la glycose contenue dans le liquide nutritif est consommée, tandis qu'il n'est pas consommé des quantités sensibles de glycogène musculaire.

b) La quantité de glycose circulante consommée, par unité de travail mécanique accompli par le myocarde, s'accroît avec l'augmentation de la tension (charge) du muscle.

c) Durant l'activité du cœur isolé de chat et de renard (carnivores), il n'est rien consommé de la glycose circulant avec le liquide nutritif, tandis que le contenu en glycogène intramusculaire diminue notablement.

Contribution à l'étude des substances protéiques dans l'embryon (1).

RECHERCHES du Prof. E. CAVAZZANI.

(Institut de Physiologie de l'Université de Ferrare).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Au cours de ses recherches sur les changements de la constitution chimique de l'œuf du poulet durant le développement, Leo Liebermann a observé que les embryons de 10-12 jours se résolvent en une espèce de pituite visqueuse, si, après les avoir finement triturés, on verse sur la bouillie un certain volume d'eau légèrement alcalinisée avec quelques gouttes de lessive sodique, en l'agitant avec un bâtonnet de verre (2). Cette colliquation *in vitro* de matériaux solides, attribuable à une intervention de NaOH, devait, en quelque manière, suivant Liebermann, être en relation avec deux phénomènes, l'un constant, l'autre encore assez fréquent chez l'animal vivant: c'est-à-dire, avec la turgescence des tissus vivants, et avec la formation de quelques produits pathologiques, par exemple le liquide des kystes ovariques, toutes deux subordonnées, selon lui, à l'existence d'alcalis libres dans les humeurs circulantes.

Liebermann, dans le mémoire cité, ne s'est pas arrêté à analyser profondément les causes du phénomène décrit, lequel cependant, présentait de l'intérêt au point de vue physiologique et au point

(1) *Atti dell'Accad. Med.-Chir. e di Sc. Nat. di Ferrara*, 1907-1908.
(2) L. LIEBERMANN. *Embryochemische Untersuchungen* (*Archiv für die ges. Physiol.*, XLIII, p. 140).

de vue pathologique; mais il n'a pas entièrement négligé les deux questions principales que l'on pouvait soulever en en examinant la genèse, à savoir :

a) la colliquation du corps de l'embryon du poulet en présence d'une petite quantité de NaOH et sa transformation en une masse filante sont-elles propres d'une ou de plusieurs substances protéiques spéciales?

b) en cas affirmatif, ces substances protéiques sont-elles exclusivement ou presque exclusivement propres aux embryons?

Relativement à la première question, après avoir observé que le corps de l'embryon ne contient pas, ou presque pas, de mucine, et qu'aucun des corps protéiques connus jusqu'à présent n'avait la propriété de donner une solution distinctement filante en présence d'une petite quantité da NaOH, Liebermann supposa et chercha à démontrer que la réaction susdite appartenait à une combinaison de l'albumine avec la lécithine, à une lécithalbumine, que, plus tard, il devait étudier plus amplement dans un autre champ de la physiologie.

Quant à la seconde question, il put avoir de la pituite visqueuse également de quelques organes d'animaux adultes traités par une solution très diluée de NaOH. Toutefois, de ce travail, et d'autres successifs, il ne résulte pas nettement, si, en l'absence d'une différence qualitative, il y avait, dans ce rapport, une différence quantitative entre l'embryon et l'animal adulte. Mais, en lisant son travail, j'ai eu, pour mon compte, l'impression qu'il existait une différence quantitative. Par conséquent, d'après les résultats de Liebermann, on pourrait penser qu'il y a des substances protéiques qui, mieux que d'autres, sont aptes à se transformer en matières visqueuses par influence d'alcalis libres, et que ces substances existent spécialement dans l'embryon.

Depuis 1888, époque à laquelle Liebermann notait ses observations, de nouvelles méthodes ont été adoptées pour déterminer la concentration des ions H + et HO —; et leur application a amené au concept, que, dans les humeurs circulantes et dans les liquides endocellulaires, ils sont presque en équilibre (1). Il y aurait cependant une légère prédominance des premiers, et il est également admis que, pour des variations de peu d'importance dans la concentration des H ions, l'état physique des matériaux protéiques dans les humeurs et dans les liquides se modifie sensiblement. Et,

(1) Cfr. C. Foà, *La reazione dei liquidi dell'organismo determinata col metodo elettrometrico (pile di concentrazione)* (*Arch. di Fisiol.*, III, p. 369).

comme il est établi aujourd'hui qu'un grand nombre de phénomènes chimiques se manifestent diversement, quand leurs actions se développent dans un terrain colloïdal physiquement différent, nous ne pouvons refuser notre attention au corollaire ci-dessus exposé, qui se déduirait des prémisses de Liebermann.

L'étude de cette question pourrait apporter quelque lumière, non seulement sur la vie embryonnaire, mais encore sur les phénomènes anaboliques (qui, chez l'embryon, sont si prédominants); et j'ajoute qu'elle se rattacherait à des problèmes encore plus vastes, comme, par exemple, à celui qui a été posé par Gautier, à savoir : si les espèces ne sont pas seulement différenciées au point de vue morphologique, mais encore au point de vue de la spécificité des matières premières de leurs tissus.

Il ne saurait être inopportun de rappeler ici, que L. Hugonnenq (1) a isolé de l'œuf du hareng une substance protéique, la *clupéovine*, différente de la substance vitelline de l'œuf du poulet; que G. Galimard (2) a extrait, des œufs de la grenouille, une substance particulière, la *ranovine*, différente, comme contenu d'azote et d'amido-acides, de la clupéovine; que O. Hammarsten (3) a reconnu, dans l'œuf de la perche, une nucléo-albumine spéciale.

Il y a quelques années, pensant que l'acide phosphocarnique, ou nucléone, avait quelque fonction durant le développement des processus reproductifs, et en ayant reconnu la présence dans les graines du pois, j'avais conseillé au Dr Manicardi d'étudier si le nucléone existait aussi dans les autres parties de la plante, et, en cas affirmatif, d'en déterminer les rapports et les variations quantitatives à divers moments de la vie botanique.

Les recherches faites par lui dans ce Laboratoire, avec une extrême diligence, ont démontré que la plante s'enrichit notablement et rapidement de nucléone au moment de la floraison, et que, au moment de la maturation botanique, les quantités pour cent *maximum* se trouvent accumulées dans les graines (4).

Ces résultats m'induisirent à faire des recherches analogues sur les animaux, et je m'étais proposé de suivre, dans les diverses

(1) L. Hugonnenq. *Sur une albumine extraite des œufs des poissons* (*C. R.*, CXXXVIII, p. 1061).

(2) J. Galimard, *Sur une albumine extraite des œufs de grenouille* (*C. R.*, CXXXVIII, p. 1354).

(3) O. Hammarsten, *Zur Chem. des Fisch. Skand* (*Arch. f. Phys.*, XVII, p. 113).

(4) C. Manicardi, *Sulle distribuzioni nelle varie parti, etc.* (*Malpighia*, ann. XIX, vol. XIX).

phases de développement de la grenouille, les oscillations du nucléone; une partie des recherches a déjà été publiée (1).

J'ai exposé aussi, dans un court mémoire (2), les raisons pour lesquelles il s'est élevé des doutes sur la nature des substances qui sont précipitées dans les extraits des organes par le perchlorure de fer, quand on procède avec la méthode de Siegfried pour la détermination du nucléone.

Étant donnés ces doutes, on devait rechercher s'il se trouve de la mucine dans le gyrin de la grenouille; cela a été fait et l'on a reconnu qu'il n'y existe pas de mucine, mais une substance qui, par quelques caractères, rappelle précisément les mucines, par d'autres, les nucléo-albumines et qui, entre autres propriétés, a celle de donner origine, en présence d'une petite quantité de NaOH, à la pituite visqueuse que Liebermann avait obtenue des embryons du poulet.

D'après cela, la recherche biochimique avait pour but de reconnaître la nature de la substance dans l'état physique de laquelle de petites quantités de NaOH pouvaient produire des modifications notables.

Je m'abstiens d'exposer ici la méthode d'isolement, qu'on pourra trouver dans le travail original. Je me contente d'avertir que, pour obtenir cette substance, j'opérai, non pas sur l'organisme entier des gyrins, mais sur la queue seule, détachée au moment de la recherche, après que ces animaux étaient restés au moins deux jours dans l'aquarium, sans aucune nourriture.

De l'étude de ses propriétés chimiques, il est résulté que cette substance se différencie, par quelques caractères, des corps protéiques décrits jusqu'à présent; il m'a donc semblé juste de lui donner un nom particulier, l'appelant *protigyrine.*

a) *Caractères généraux de la protigyrine.* — A l'état humide, elle se présente sous forme de filaments ou de flocons, qui, réunis en amas, constituent une substance un peu fibreuse, semblable, sous ce rapport, au gluten, de couleur cendrée, exhalant une légère odeur de poisson. A l'état sec, la substance est brune, si elle est en amas, et d'un gris pâle, si elle est finement pulvérisée.

b) *Solubilité.* — La protigyrine est insoluble dans l'eau dis-

(1) E. Cavazzani, *L'azoto nucleonico nei batraci* (*Atti dell'Accad. di Sc. Med. e Natur. di Ferrara*, 1905). — *L'azoto nucleonico nel girino della rana* (*Arch. di Farm. e Sc. affini*, 1907). — Voir dans ce vol. des *Arch. ital. de Biol.*, p. 16.

(2) E. Cavazzani, *Mucoferrina* (*Arch. di Farmac. e Sc. affini*, 1907. — Voir aussi dans ce vol. des *Arch. it. de Biol.*, p. 18).



tillée et dans l'alcool. Elle est soluble dans les liquides alcalins. Elle se dissout rapidement, si elle est à l'état frais, dans des solutions même faibles de NaOH; plus lentement à l'état sec. Elle se dissout avec plus de lenteur dans des solutions de carbonate sodique; à la température ordinaire, le développement de bulles d'acide carbonique est peu distinct; il est bien visible à la température de 30° et plus. La protigyrine est soluble aussi dans l'eau de chaux.

Elle est soluble également dans un excès d'acide acétique, et plus lentement dans l'acide chlorhydrique dilué.

c) *Réactions* 1) *de précipitation.* — La protigyrine est précipitée, dans les solutions alcalines, par l'adjonction d'acides organiques ou minéraux. Dans les solutions acétiques, elle est précipitée par l'adjonction d'acides minéraux forts.

Le passage d'un courant d'acide carbonique dans les solutions alcalines détermine d'abord un trouble, puis une précipitation; l'adjonction d'eau de chaux à ces solutions alcalines produit un trouble.

On a la précipitation par adjonction de ferrocyanure de potassium aux solutions acétiques; de même aussi par adjonction de sublimé corrosif.

L'adjonction de sulfate de cuivre, ou de sulfate d'ammonium, jusqu'à saturation, fait précipiter la protigyrine dans les solutions légèrement alcalines; l'adjonction de chlorure de sodium, également jusqu'à saturation, donne lieu à une précipitation incomplète.

2) *colorées.* — La protigyrine donne la réaction du biurète entre bleu et violet; la réaction est un peu lente et elle est favorisée par la chaleur légère; elle donne aussi la réaction xanthoprotéique et la réaction de Millon, ainsi que celle de sulfure de plomb, bien que faiblement.

d) *Coagulation.* — Les solutions alcalines de protigyrine, neutralisées avec précaution au point de ne pas réagir au tournesol, peuvent être portées à l'ébullition sans que la protigyrine coagule (1).

e) *Composition de la protigyrine.* — La protigyrine que j'ai isolée avait toujours un contenu de cendres: dans un premier échantillon recueilli en 1906 par incinération de gr. 0,1434, on eut un résidu de gr. 0,0045, équivalant à 3,2077 pour cent; dans un

---

(1) J'ai observé que l'adjonction de présure avec de petites quantités de sels de calcium est suivie d'une formation lente de précipité floconneux; mais je n'ai pas encore pu établir la nature de ce précipité.

second échantillon, recueilli en 1907 par incinération de gr. 0,2970, on eut un résidu de gr. 0,0070, équivalant à 2,3569 pour cent; dans un troisième échantillon, recueilli également en 1907 par incinération de gr. 0,1510, on eut un résidu de gr. 0,0028, équivalant à 1,8609 pour cent. Les cendres ne furent analysées que qualitativement; elles donnèrent la réaction du phosphore et, très légèrement, celle du fer. Il arriva, durant la première incinération, que les cendres présentèrent une légère teinte verdâtre, ce qui fit soupçonner la présence du cuivre; on le rechercha, et on eut un résultat positif. Mais les incinérations successives, faites avec les plus grandes précautions, eurent, au contraire, un résultat tout à fait négatif.

Pour la détermination de la composition élémentaire, j'ai exécuté les combustions avec la méthode de Liebig, pour la recherche du carbone et de l'hydrogène, et avec la méthode de Kjeldahl pour la recherche de l'azote. Les combustions furent faites en tube ouvert, en suivant les règles indiquées dans le manuel de Treadwell (1).

Dans la combustion du 8 juillet 1907, la substance employée fut de gr. 0,1766; la substance avait été séchée à 110° et était restée un grand nombre de jours dans le dessiccateur, jusqu'à poids constant. L'augmentation du poids de l'appareil par absorption de l'eau fut de gr. 0,1196, ce qui correspond à un contenu de H de la protigyrine égal à 8,15 %. L'augmentation du poids de l'appareil par l'absorption de l'acide carbonique, fut de gr. 0,8260, ce qui correspond à un contenu de C de la protigyrine égal a 50,33 %.

L'azote déterminé en gr. 0,1942 de protigyrine correspondit à 12,88 %.

Dans la combustion faite le 10 juillet 1907, on eut les résultats suivants: C = 50,54 %, H = 8,41 %. Pour l'azote on eut N = 12,61 %.

Dans une troisième combustion, la donnée relative à l'hydrogène fut perdue; la quantité pour cent du carbone était de 50,11 % (2).

Les moyennes des chiffres rapportés ci-dessus sont donc:

$$C = 50,32\ \%$$
$$H = 8,38\ \%$$
$$N = 12,74\ \%.$$

(1) F. P. TREADWEL, *Trattato di Chimica analitica* (Trad. Miolati).

(2) Dans une combustion faite en 1906, on avait trouvé C = 38,34, H = 5,67, obtenant pour l'azote le chiffre 12,54 %. La protigyrine n'avait pas été séchée à 100°, mais lentement dans le vide et sur l'acide sulfurique; il s'était probablement produit des décompositions.

Ces résultats de l'analyse élémentaire démontraient, dans la protigyrine, une certaine pauvreté d'azote, qui, en général, serait propre de préférence à la catégorie des mucines.

Il était donc opportun de faire d'autres recherches sur la constitution moléculaire, en attaquant la protigyrine avec différents réactifs.

Divers échantillons de celle-ci ont été soumis à l'ébullition avec de l'acide chlorhydrique dilué ou concentré et avec de l'acide sulfurique à 5 %, pendant 2-3 heures.

La recherche de la glycose dans le liquide neutralisé a été négative; le résultat a été également négatif en procédant sur l'extrait alcoolique, obtenu au moyen du traitement par l'alcool absolu, la filtration et l'évaporation.

D'autres échantillons de protigyrine furent traités par l'acide sulfurique dilué et bouillis pendant trois heures; le liquide sursaturé avec une solution ammoniacale de nitrate d'argent donna, une fois, un léger trouble, mais dans les autres échantillons il resta limpide.

La protigyrine fut digérée par la pepsine et laissa un résidu brun, qui, lavé, desséché et dissous en acide chlorhydrique, fut soumis à la recherche des bases xanthiniques, avec résultat négatif, se montrant, par conséquent, constitué par de la paranucléine.

La substance fut aussi traitée par de l'alcool bouillant et maintenue dans cet alcool en ébullition pendant trois heures; l'alcool filtré à chaud avait une couleur très légèrement jaune brun; évaporé il laissa un résidu insoluble dans l'eau, qui, à l'examen microscopique, se montrait constitué par de très petites gouttes confluant peu à peu en gouttes plus grosses; une goutte d'acide sulfurique concentré en présence de saccharose donnait une coloration rouge purpurine, c'est-à-dire qu'on avait la réaction de Pettenkoffer (1). J'ai eu aussi la réaction du platine. Par ces caractères, la partie qui passait dans l'alcool bouillant se faisait reconnaître comme étant de la lécithine.

La lécithine devait être présente en quantité plutôt petite. En effet, tandis que l'échantillon originaire de la protigyrine contenait 12,61 % d'azote, la protigyrine bouillie pendant trois heures dans l'alcool, puis séchée jusqu'à ce qu'il n'y eût plus de perte ultérieure en poids, en contenait 14,13 %. Les cendres du premier échantillon étaient de 1,8609 %, celles du second de 1,8700 %.

---

(1) Cfr. L. LIEBERMANN, *Studien über die chemischen Processe in der Magenschleimhaut* (*Arch. f. die ges. Physiol.*, IV, p. 28).

A ce moment. le matériel pour l'étude des produits de l'hydrolyse a fait défaut.

f) *Caractères biologiques de la protigyrine.* — Des solutions dans des liquides faiblement alcalins furent injectées par la veine jugulaire chez les cobayes, chez les lapins, chez les chiens. Les injections furent parfaitement tolérées, aucun animal ne mourut, ni le jour même, ni les jours suivants. On étudia la coagulation du sang, et on trouva qu'elle ne se modifiait pas par l'effet de l'injection. On étudia la pression du sang et on ne trouva pas d'altérations; la température du corps ne présenta pas de différences constantes et la respiration, chez le lapin, fut seulement légèrement accélérée.

Parmi les caractères physico-chimiques et biologiques décrits plus haut, il sera maintenant opportun de relever sommairement les principaux, dans le but de classer la substance extraite de la queue du gyrin et de voir si elle est vraiment une substance protéique différente de celles qui ont été décrites jusqu'à présent.

Les principaux caractères physico-chimiques correspondent, en général, à ceux du groupe des nucléo-albumines: caractère d'acidité; présence de phosphore; digestibilité incomplète de la part de la pepsine, avec mise en liberté de paranucléine; absence, dans la molécule, de bases xanthiniques; incoagulabilité des solutions neutres par effet de la chaleur.

Par ses caractères biologiques, également, la substance se détache du groupe des nucléo-protéides. La présence du phosphore et l'absence d'un groupe carbo-hydrate réduisant la différencient des mucines, avec lesquelles, cependant, elle aurait de commun, non seulement la caractéristique de donner des solutions visqueuses, mais encore celle de contenir une quantité d'azote inférieure à celle des autres substances protéiques, comme il a été mentionné plus haut. On sait, en effet, que la mucine de l'escargot contient 13,65 °/₀ de N, la mucine de la glande sous-maxillaire 12,32, la mucine de la muqueuse bronchiale 10,7 °/₀. La protigyrine a donné une moyenne de 12,74 °/₀ de N. Toutefois, parmi les nucléo-albumines, il s'en trouve aussi quelques-unes qui sont relativement pauvres d'azote, telles que la caséine du lait de femme, avec 14,97 °/₀ et la vitelline avec 12 °/₀ de N (1).

D'après ces considérations, il me semble que la protigyrine

(1) O. Hammarsten, *Lehrbuch der physiol. Chemie*, p. 368-369.

trouve sa place dans la catégorie des nucléo-albumines, du moins en s'en tenant à la classification d'Hammarsten, de Bottazzi, de Cohnheim.

Dans son très récent traité de biochimie descriptive, Fränkel sépare des nucléo-albumines, qui seraient l'opalisine et la caséine, le groupe des vitellines, qui comprendrait la vitelline et l'ichthuline (1).

J'ai cru opportun de rappeler cette distinction avant d'examiner avec laquelle des nucléo-albumines, dans les sens des trois premiers auteurs cités, la protigyrine a le plus d'affinités.

On sait que l'ovo-vitelline n'est pas précipitée dans sa totalité, dans les solutions, par l'adjonction de chlorure de sodium, et qu'elle contient de la lécithine (2), probablement à l'état de véritable combinaison, comme l'avait déjà affirmé Hoppe-Seyler et comme l'ont récemment confirmé Osborne et Campell (3), lesquels ont même proposé le nom de *lécithine-nucléovitelline.*

Ainsi qu'il a été exposé plus haut, la protigyrine n'est pas précipitée dans sa totalité par le chlorure de sodium, et, avec l'alcool bouillant, il s'en est séparé de la lécithine, en petite quantité, mais d'une manière sûre.

Cela démontre une grande affinité entre elle et la vitelline.

On pourra remarquer que l'ichthuline aussi, suivant Hoppe-Seyler, contient de la lécithine, et que, comme l'ichthuline, la vitelline contient, suivant les recherches de Meyer et de Blumenthal et celles plus récentes de Neuberg, un groupe carbo-hydrate. On sait, cependant, que le groupe carbo-hydrate de l'ichthuline est réduisant (4), et l'on cherchera ensuite, avec le procédé de Neuberg, à reconnaître si la protigyrine contient, elle aussi, un complexe carbo-hydrate spécial, non réduisant, et qui, du moins, ne se met pas en liberté avec l'ébullition en acides minéraux forts.

Pour mieux démontrer l'affinité avec la vitelline, on peut s'appuyer sur le fait que, pour la vitelline, Zadik (5) donne une quantité pour cent d'azote très semblable à celle que j'ai obtenue pour la protigyrine. Osborne et Campell donnent, pour la substance qu'ils ont isolée, la composition suivante : $C = 51{,}23$; $H = 7{,}16$;

(1) S. Frankel, *Descriptive Biochemie*. Wiesbaden, 1907.

(2) Id., *Ibid.*

(3) Th. B Osborne et G. F. Campell, *Die Proteide des Eidotters* (*Journ. Amer. Chem. Soc.*, XXII, p. 413).

(4) Cfr. Cohnheim, op. cit.

(5) H. Zadik, *Pflüger's Arch.*, LXXVII.

N = 16,38. Dumas et Cahoms (1) ont trouvé, dans leur vitelline, C = 51,8, H = 7,1, N = 15 %.

Dans la protigyrine, j'ai trouvé C = 50,32; H = 8,28, et, comme on l'a déjà répété, N = 12,74 %.

La clupéovine de Hugonnenq, qui contient du soufre, du phosphore et du fer, a une composition élémentaire un peu différente, à savoir: C = 53,68; H = 7,38; N = 14,64 %; et la ranovine de Galimard a aussi une composition qui lui est particulière, à savoir: C = 53,61; H = 7,79; N = 15,32 %.

Autant que je sache, ni Hugonnenq, ni Galimard n'ont recherché si, dans leurs substances, il se trouvait de la lécithine; il n'y a donc pas lieu, pour le moment, d'analyser davantage l'affinité de ces substances avec la protigyrine.

D'après tout ce qui est exposé plus haut, il me semble pouvoir affirmer que la queue du gyrin de la grenouille contient une substance protéique, qui a les caractères généraux des nucléo-albumines, et qui, par quelques caractères spéciaux, présente une grande affinité avec l'ovo-vitelline et, en partie aussi, avec l'ichthuline.

Les connaissances actuelles sur les propriétés de ces corps ne permettent pas d'affirmer qu'elles sont identiques, et, par conséquent, pour le moment on peut maintenir distinctes leurs dénominations.

Avant de terminer cette communication, il est opportun que je rende compte d'une autre recherche qui a été faite: c'est-à-dire du rapport qui existe, relativement au poids, entre la protigyrine et les autres composants solides de la queue du gyrin. Sans rapporter les chiffres qui ont servi au calcul, je me bornerai à dire que la protigyrine constituait 11,87 % des matériaux solides de la queue du gyrin, lesquels, à leur tour, représentaient 8,58 % des queues à poids humide.

Ces chiffres montrent toute l'importance de la protigyrine dans la structure et dans la fonction de cet organe du gyrin; importance qui, à mon avis, s'étend aux considérations qui se trouvent en tête du présent mémoire.

Je dirai en outre que, de deux embryons de poulet au 9e jour d'incubation, j'ai obtenu, en les traitant par une solution très diluée

(1) Cit. par L. Hugonnenq.

de NaOH, la pituite visqueuse décrite par Liebermann, laquelle n'existait pas, au contraire, du moins en proportions appréciables, dans l'embryon du poulet le 6e jour d'incubation.

Sur quelques centigrammes de la substance isolée avec de l'acide acétique et purifiée, j'ai cherché à opérer la séparation de la lécithine, en faisant bouillir dans l'alcool, pendant trois heures, dans un appareil à reflux. L'alcool a été filtré à chaud et abandonné à lui-même; peu à peu il s'est formé des flocons de lécithine. La recherche expérimentale a donc confirmé la supposition de Liebermann, que, dans l'embryon de poulet, le 8e-9e jour, on trouve une lécithalbumine.

Des faits observés, il résulte:

a) que, chez le gyrin de la grenouille, comme dans l'embryon de poulet, les tissus (du moins ceux de la queue) contiennent une substance qui se résout en une espèce de pituite visqueuse par l'influence de très petites quantités d'alcali libre;

b) que ce phénomène est dû à la présence, dans ces tissus, d'une substance protéique sur le type des nucléo-albumines;

c) que cette substance a plutôt les caractères de la vitelline de l'œuf;

d) qu'elle contient, probablement en état de combinaison lâche, de la lécithine, et que, par conséquent, elle pourrait être considérée comme une lécithalbumine;

e) qu'elle est un des principaux constituants protéiques de la queue du gyrin.

Si les recherches ultérieures démontrent que cette substance, ou une autre analogue, est très répandue dans les embryons, on pourra proposer avec plus de fondement de détacher le groupe des vitellines et des ichthulines de celui des nucléo-albumines, et de les unir au groupe des *lécithalbumines*, dont la valeur biologique n'a pas encore été entièrement définie, et qui, peut-être, ont une des fonctions les plus importantes dans l'ensemble des faits anaboliques.

Variations de la glycose dans le sang des veines sus-hépatiques, à la suite de la stimulation du vague (1)

par le Prof. E. CAVAZZANI et O. FINZI, Étudiant.

(Laboratoire de Physiologie de l'Université de Ferrare).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Le dernier mot n'a pas encore été dit au sujet du déterminisme physiologique de l'hydrolyse du glycogène dans la cellule hépatique et du passage de son produit, la glycose, dans le sang circulant dans le foie.

Véritablement, on ne peut regarder comme entièrement réussie la tentative faite par E. Pflüger dans son important article " *Glycogène* " (2), afin de mettre d'accord la théorie dite protoplasmatique avec la théorie enzymatique, ce qui pouvait peut-être mettre fin à des discussions ultérieures. En affirmant que, dans le foie, il existe un ferment amylolytique, Pflüger a dit aussi que ce ferment est produit par une décomposition du protoplasma cellulaire due à des stimulations transmises par des nerfs spécifiques. Cette assertion de l'illustre physiologiste allemand, évidemment avancée dans le but de concilier avec l'hypothèse fermentative la dépendance, qu'il ne discute pas, de la fonction glycogénique du foie relativement au système nerveux, est théorique; elle attend donc d'être sanctionnée par les recherches expérimentales.

La première série de ces recherches, parue après l'article de Pflüger, a été élaborée par un partisan de la doctrine enzymatique, A. Pugliese (3). Ces recherches ont eu pour fondement le

(1) *Atti dell'Accad. Med.-Chir. di Sc. Nat. di Ferrara*, 1907-1908.

(2) *Dictionnaire de Physiologie* de RICHET, t. VII, f. 2, p. 426.

(3) A. PUGLIESE, *Contributo allo studio del fermento saccarificante del fegato* (*Arch. di Farm. e Terapeut.*, XII, f. 4).

concept exposé ci-dessus, que la cellule hépatique produit un ferment endocellulaire dont la fonction est de transformer en glycose le glycogène hépatique; l'A. pensait en outre que ce ferment est ensuite reversé dans le torrent circulatoire du foie. D'après Pugliese, les résultats ont été les suivants:

a) les animaux, chez lesquels le sang possède un pouvoir amylolytique plus fort, ont un foie qui, dans l'unité de temps, transforme en glycose une plus grande quantité d'amidon;

b) le pouvoir amylolytique du foie et du sang est *minimum* au moment de la naissance des petits chiens et des petits chats, et il va en augmentant avec le cours de l'existence; la croissance est plus rapide pour le foie;

c) après que le foie a été exclu de la circulation générale le pouvoir saccharifiant du sang s'atténue.

Ces faits, suivant Pugliese, suffisent pour démontrer que le ferment amylolytique " n'arrive pas du sang et de la lymphe au foie, mais, au contraire, qu'il est versé dans la circulation par le foie ".

Déclarant tout d'abord que nous nous rendons exactement compte de la difficulté de la recherche dans ce champ de la physiologie et que nous n'entendons pas résoudre entièrement la question, nous passons maintenant au compte rendu de quelques recherches que nous avons récemment exécutées sur la même question.

Il nous a semblé que, dans l'étude de la question, on devait rester dans les conditions d'expérience les plus rapprochées de l'état de vie de la cellule hépatique; nous avons donc abandonné le système du contact du foie avec de la colle d'amidon, prolongé pendant vingt-quatre heures. On ne peut nier que, pendant ce temps, il se produise, dans les éléments anatomiques, des processus de désagrégation si profonds qu'ils donnent plutôt à la recherche le caractère *thanatologique*; les protoplasmes deviennent peu à peu acides, et le milieu absolument contraire aux phénomènes biologiques.

Pour éviter l'inconvénient des digestions prolongées pendant vingt-quatre heures, on aurait pu réduire le temps du contact entre ferment et fermentable; mais la quantité d'amidon qui, en 6-8 heures, est saccharifiée par une portion de foie de 4-5 grammes est plutôt petite, et son exiguïté fait craindre davantage les erreurs inévitables dans les analyses chimiques même les mieux conduites.

L'exiguïté a été mise bien en évidence par Pugliese, lequel a cité d'une manière erronée les résultats des expériences précédentes de l'un de nous: il dit (et il s'en étonne) que 5 gr. de foie,

en agissant sur 60 cc. de colle d'amidon, donnèrent, dans l'expérience de Cavazzani, gr. 0,018-0,02 de glycose, tandis que le chiffre indiqué d'une manière précise est de 0,045 (1). Dans une expérience de Pugliese, avec le foie de cheval, lavé (5,9 gr.), on a eu seulement gr. 0,027 de glycose.

En conséquence, nous nous sommes décidés à revenir à un plan de recherche déjà mis en exécution depuis plusieurs années, en le modifiant, cependant, de manière à offenser le moins possible l'intégrité de l'organisme: c'est-à-dire que nous avons refait la recherche sur les variations du pouvoir amylolytique du sang sus-hépatique dans les conditions où la production de la glycose est activée plus qu'à l'état normal. Voici la méthode expérimentale qui a été suivie.

Le chien, tenu à jeun depuis le jour précédent, recevait, par injection endopéritonéale, une solution de chloral en quantité proportionnée à son poids corporel. Lorsque l'anesthésie était atteinte, on le liait sur la table de vivisection; on faisait une incision sur la paroi abdominale, le long de la ligne blanche, à partir du sternum jusqu'au delà de l'ombilic, en intéressant les tissus jusqu'au péritoine; on écartait fortement les lèvres de la blessure, et, introduisant la main à plat, on comprimait lentement, en arrière et en bas, la surface antérieure et supérieure du foie, en découvrant les veines sus-hépatiques. Dans l'anesthésie par le chloral, cette manœuvre est très facile, à cause des modifications spéciales de la mécanique respiratoire et d'une certaine insensibilité des viscères abdominaux. C'est à cause de cela que nous n'avons pas préféré le cathétérisme des veines sus-hépatiques, auquel, cependant, nous nous étions exercés, estimant que, par ce moyen, nous aurions couru le risque de troubler gravement la circulation veineuse. Avec un tampon de coton, on absorbait toute trace d'humeur qui pouvait se trouver dans le voisinage de la veine sus-hépatique la plus visible, que l'on incisait avec une fine lancette. Le sang qui sortait était recueilli avec une pipette, dans la quantité de 20-30 cc., sur de l'oxalate ammonique. On introduisait ensuite un autre petit tampon de coton au-dessus de la veine, dont la blessure s'est toujours refermée sans autre procédé, et, avec des pinces, on rapprochait les lèvres de la blessure abdominale. On isolait rapidement le vague de droite et on le sectionnait. Sur le moignon périphérique, on appliquait les électrodes d'un appareil d'induction, pro-

(1) E. Cavazzani, *Sul meccanismo della trasformazione del glicogeno* (*Ann. di Chim. e di Farmac.*, 1891).



cédant aussitôt à la stimulation du nerf avec des courants d'intensité moyenne. La stimulation était faite pendant 4-5 minutes, quelquefois d'une manière continue, d'autres fois avec des interruptions, dans le but de diminuer les modifications de la circulation inhérentes au ralentissement du cœur, en tenant compte des résultats de Macleod (1). Lorsqu'on avait cessé la stimulation, on rouvrait le ventre, on piquait de nouveau la veine sus-hépatique et on recueillait un second échantillon de sang. Immédiatement après on prenait un troisième échantillon de la carotide, toujours sur de l'oxalate ammonique neutre, dans le but d'empêcher la coagulation.

Immédiatement après, des trois échantillons on prélevait une quantité de $^1/_2$ cc., exactement mesurée avec une pipette graduée au vingtième de cc., et on la versait respectivement dans trois récipients de verre nettoyés avec le plus grand soin, contenant 30 cc. de colle d'amidon et 1 cc. de toluol; en agitait et l'on mettait dans le thermostat à 37°.

On passait alors à la détermination de la glycose dans le sang sus-hépatique, recueilli avant et après la stimulation, et dans le sang artériel. Le procédé employé pour la désalbumination fut celui qui est basé sur le traitement du sang par une solution de nitrate acide de mercure, indiqué par Bierry et Portier, employé avec avantage par De Meyer (2) et par Albertoni (3) et vanté récemment aussi par Lépine et Boulud (4).

Avant d'entreprendre ces recherches, nous avions employé ce procédé dans une nombreuse série de recherches de comparaison entre ce dernier et la méthode proposée par E. Cavazzani en 1894; nous rendrons compte de ces recherches dans un mémoire à part. La longue pratique que nous avons de la méthode nous permet d'être sûrs des chiffres que nous comparerons et de tenir compte même de petites différences, l'erreur de l'analyse étant limitée à moins de quelques centigrammes par rapport au millième (5).

La détermination quantitative de la glycose fut faite avec le

---

(1) J. I. R. Macleod, *Studies in experimental Glycosuria* (*Journ. of Physiol.*, XIX, n. 3).

(2) J. De Meyer, *Note sur la désalbumination et le dosage du glycose dans le sang* (*Trav. du Lab. de Physiol. de Bruxelles*, V, VI, 1904).

(3) P. Albertoni, *Sul contegno e sull'azione degli zuccheri nell'organismo*, VIII, Com., 1905.

(4) R. Lépine et Boulud, *Sur les glycosides du sang* (Commun. au Congr. de Physiologie de Heidelberg, 1907).

(5) Pour calculer notre erreur individuelle, nous avons fait deux déterminations

liquide de Fehling, aussi bien pour les analyses de la glycose du sang que pour celles de l'amylolyse dans la digestion avec le sang.

Nous avons voulu unir, à la recherche des variations possibles du pouvoir amylolytique du sang sus-hépatique, celle des variations du sucre dans le sang; et cela pour démontrer que, réellement, la production de la glycose se modifiait sous la stimulation du vague (1). Ces expériences sont accompagnées d'une donnée importante, celle de la quantité pour mille de la glycose dans le sang artériel.

Ainsi qu'il résulte du tableau, cette quantité pour mille a toujours été inférieure à celle du sang sus-hépatique après la stimulation.

Voici maintenant les données respectives:

TABLEAU A.

Numéro de l'expérience	Matériel réduisant (calculé comme glycose) dans 1000 cc. de sang		
	sus-hépatique avant la stimulation	sus-hépatique après la stimulation	artériel après la stimulation
1	0,80	1,00	0,90
2	0,81	0,99	0,75
3	0,95	—	0,84
4	0,79	1.30	—
5	1,48	2,00	—
6	1,24	1,76	1,36
7	0,97	1,17	0,90
8	0,86	0,92	0,82
9	1,31	1,46	1,13
10	0,95	1,02	0,66

sur le même sang de deux animaux différents et nous avons obtenu les chiffres suivants:

1er animal, première analyse, glycose gr. 0,860 %; seconde analyse, gr. 863 %.

2e animal, première analyse, glycose gr. 0,744 %; seconde analyse, gr. 0,746 %.

Notre erreur se limitait donc à quelques milligr. pour mille.

(1) Déjà Levene et Butte ont reconnu l'augmentation de la glycose dans le foie et dans le sang qui le traverse, par effet de la stimulation du vague; cependant, suivant Morat et Dufourt, dans ce nerf se trouvent des fibres inhibitrices de ce processus (P. A. Levene, *Die zuckerbildende Function des N. vagus* (*Centralbl. für Physiol.*, VIII, p. 337). — L. Butte, *Action du nerf pneumogastrique sur la fonction glycogénique du foie* (*C. R. Soc. Biol.*, 1894). — Morat et Dufourt, *Action du nerf pneumogastrique sur la glycogenèse* (*Arch. de Physiol. Norm. et Pathol.*, 1894)).

Dans les expériences 8[e] et 10[e] seulement, la stimulation n'a pas déterminé d'augmentation sensible de la glycose dans le sang sus-hépatique. Dans toutes les autres l'augmentation a été évidente.

Nous rapportons ensuite les données relatives aux recherches sur le pouvoir amylolytique du sang sus-hépatique. Ces données expriment la quantité de glycose et d'autre matériel réduisant qui s'est formé dans les digestions artificielles avec $^1/_2$ cc. de sang recueilli avant et après la stimulation.

Les numéros de l'expérience, dans la première colonne, se rapportent à l'expérience correspondante, portant le même numéro dans le tableau A. Dans la seconde colonne est rapportée la différence dans le contenu de glycose du sang sus-hépatique avant et après la stimulation du vague.

TABLEAU B.

Numéro de l'expérience	Augmentation de la glycose dans le sang circulant	Amylolyse du sang sus-hépatique	
		avant la stimulation	après la stimulation
1 *bis*	0,20	0,064	0,060
2 *bis*	0,18	0,077	0,072
3 *bis*	—	0,046	0,035
6 *bis*	0,52	0,057	0,050
7 *bis*	0,20	0,048	0,040
8 *bis*	0,06	0,038	0,036
9 *bis*	0,15	0,020	0,020
10 *bis*	0,07	0,044	0,042

Nous pouvons ajouter que, dans cinq expériences, précisément de la 2[e] *bis* à la 8[e] *bis*, nous avons aussi déterminé le pouvoir amylolytique du sang recueilli de la jugulaire; et nous avons obtenu des chiffres correspondants, c'est-à-dire: pour l'expérience 2 *bis*, 0,073; pour l'expérience 3 *bis*, 0,043; pour l'expérience 6 *bis*, 0,052; pour l'expérience 7 *bis* et pour la suivante, 0,040.

On peut donc dire que le pouvoir amylolytique du sang est resté inaltéré; tout au plus y aurait-il eu une très légère diminution.

Ces expériences, non seulement confirment les résultats de E. Cavazzani, relatifs au pouvoir amylolytique du sang sus-hépatique — en montrant dépourvus de fondement les doutes soulevés par A. Pugliese, à la fin de son mémoire, sur la possibilité que les conditions expérimentales dans lesquelles se trouvait Cavazzani ne fussent pas favorables — mais elles donnent encore plus de valeur à ces résultats, parce que, dans ces expériences, on a évité le traumatisme des intestins, auquel Cavazzani s'était exposé dans les premières recherches, devant faire la stimulation du plexus cœliaque.

Ces expériences confirment aussi les résultats de A. et E. Cavazzani, pour ce qui concerne le fait général de l'existence de nerfs qui influencent directement la formation du sucre dans le foie, et ceux de Levene et de Butte touchant l'existence de fibres semblables dans le vague.

Pour ce qui regarde le déterminisme physiologique de l'amylolyse du glycogène dans la cellule hépatique, les résultats que nous avons obtenus démontrent ceci, seulement: que le pouvoir amylolytique du sang sus-hépatique ne se modifie pas quand le sang sort du foie plus chargé de glycose.

Cela ne concorde pas avec l'hypothèse que la cellule hépatique, en exagérant une production interne de ferment amylolytique, le reverse immédiatement, en même temps que le produit de la fermentation, dans le sang circulant; mais cela n'exclut pas que le ferment puisse être retenu plus longtemps dans la cellule.

Dans ce cas, cependant, le fait correspondrait mal aux lois générales du déterminisme physiologique, en vertu desquelles est maintenu l'équilibre physique et chimique de l'organisme, parce que le ferment pourrait agir sur le glycogène pendant un temps plus long qu'il n'est nécessaire.

D'après cela, on ne peut s'empêcher de penser que, si les choses étaient comme le croit E. Pflüger, il devrait exister un mécanisme destiné à protéger, en temps opportun, le glycogène contre l'action amylolytique du ferment. C'est ce que croit aussi F. Lussana, qui a travaillé dans l'Institut où ont été faites les recherches de Pugliese.

Quiconque se range à ce sentiment doit reconnaître que la formation du sucre, dans le foie, est subordonnée à une modification du protoplasma.

Sur le contenu en germes de l'atmosphère de l'Atlantique du Sud (1)

par le Dr M. SEGALE, Libre-Docent.

(Institut de Pathologie générale de l'Université de Gênes).

Les observations faites dans le but d'établir le contenu en germes de l'air dans des zones très éloignées des centres habités sont relativement très rares. On connaît les résultats obtenus de l'étude de l'atmosphère dans l'Atlantique du Nord (Fischer (2), Miquel et Moreau (3), Minervini), sur les hautes cimes alpines (Pasteur (4), Binot (5)) et dans les régions polaires (Levin (6), Ekeloff (7), Charcot (8), etc.): toutes les observations recueillies concordent pour établir que le contenu en germes de l'air de ces zones est très faible, bien que l'examen attentif des expériences rapportées ne permette pas toujours de parler d'une stérilité absolue, laquelle, naturellement, doit être en fonction, non seulement de la dilution plus ou moins grande des germes qui peuvent être recueillis par les courants aériens se heurtant contre les surfaces infectées, mais encore des conditions météorologiques spéciales, plus ou moins favorables à une stérilisation successive (vélocité du vent, lumière solaire, etc.).

D'après la littérature citée plus haut, on voit que, jusqu'à présent, nous ne possédons pas de recherches indiquant que le fait ait été étudié dans l'Atlantique du Sud, zone qui, me semble-t-il,

(1) *Bollettino della R. Accad. Med. di Genova*, ann. XXIII, n. 1, 1906.
(2) Fischer, *Zeitschrift f. Hygiene*, Bd. I-II.
(3) Miquel et Moreau, *Ann. d. Hygiène publique*, 1879.
(4) Pasteur, *C. R. de l'Académie des Sciences*, Paris, vol. XLI.
(5) Binot, *C. R. Ac. des Sciences*, Paris, vol. CXXXIV.
(6) Levin, *Ann. Pasteur*, 1899, Bd. XIII.
(7) Ekeloff, *Zeitschr. f. Hygiene*, Bd. LVI.
(8) Charcot, *Compte rendu de l'expédition polaire*, 1906.

se prête singulièrement bien à ces recherches, étant donnée la large extension de mer libre qui se présente à l'observateur, spécialement quand on a des conditions favorables relativement à la direction des vents.

J'ai donc cru opportun de profiter de mon voyage de retour de Buenos-Ayres, sur le paquebot *Regina d'Italia* du *Lloyd Sabaudo*, pour entreprendre quelques recherches de ce genre.

Pour ce qui se rapporte à la prise de l'échantillon, afin d'éviter de la manière la plus absolue de recueillir de l'air qui, par ricochet, aurait pu être venu en contact avec le pont du navire et avec les cordages de la mâture (1), j'ai toujours évité de prendre des échantillons sur la passerelle de commandement ou sur les lieux de passage, et je me suis systématiquement installé à l'extrémité de la proue, tenue libre de tout objet, de manière soit à profiter de la marche du bâtiment, qui filait à une bonne vélocité, pour favoriser la pénétration de l'air dans les récipients, soit encore pour mieux les orienter contre la direction du vent.

Les études des observateurs précédents ont établi que, du simple passage d'un fort courant d'air, soit sur une large superficie de matériel nutritif, soit dans un tube d'un certain diamètre, spécialement s'il est préparé suivant la technique de Hesse, on peut obtenir des résultats dignes de considération. C'est précisément de ces moyens que je me suis servi pour mes recherches, en employant des tubes, préparés selon Hesse, du diamètre de 28 mm., et des capsules Petri de 12 cm. remplies d'agar-agar. Il fallait absolument exclure la gélatine commune, étant données les températures élevées qu'on atteint dans les régions tropicales.

Avant d'entreprendre aucune détermination, j'eus soin de refondre le matériel nutritif, afin de m'assurer une superficie suffisamment humide.

Les vases étaient tenus exposés pendant trente à soixante minutes chacun, et, pour chaque détermination, on fit de quatre à six essais avec des tubes de Hesse et des capsules Petri. L'expérience finie, on portait le matériel dans le réfrigérant, où il fut maintenu jusqu'à l'arrivée au Laboratoire. Là, il fut mis en conditions opportunes de développement.

La plupart des capsules Petri et des tubes de Hesse se maintinrent humides jusqu'à l'arrivée; quelques capsules étaient desséchées;

(1) C'est pour ne s'être pas tenus en garde contre ces causes d'erreur que quelques observateurs ont rencontré une certaine quantité pour cent de récipients non stériles, dans des zones regardées par d'autres comme privées de germe.

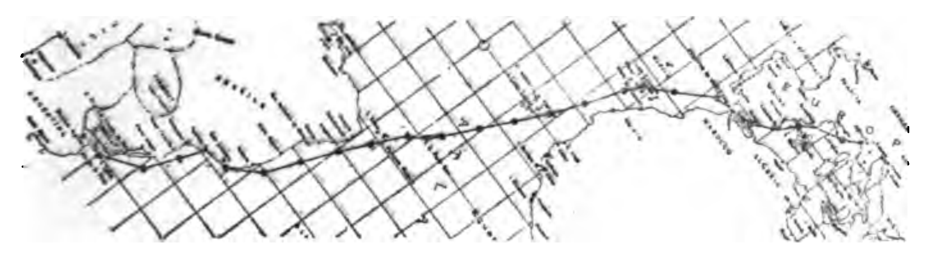


toutefois je crois que, étant donnés les résultats concordants fournis par tout le reste du matériel, on peut considérer comme une circonstance négligeable le nombre moindre d'essais pour un jour (14 novembre).

La petite carte géographique rapportée ci-dessous permet un regard d'ensemble sur la route suivie.

Llyod Sabaudo — Paquebot « Regina d'Italia ».

Voyage de retour de Buenos-Ayres à Gênes, 4-24 novembre.



Pinceti des.

Le tableau suivant indique la position du navire au moment de l'examen, la direction du vent et les résultats obtenus.

Date	Vent	Position géographique		Résultats obtenus
		lat.	long.	
11 nov. 1907	SE	10,40 S	34,50 OG	Récipients tous stériles
12 »	SE	6,10 S	32,40 OG	» »
13 »	SE	1,37 S	30,27 OG	» »
14 »	NE	2,50 N	27,31 OG	» »
15 »	NE	7,37 N	25,14 OG	» »
16 »	NE	17,07 N	23,12 OG	» »
17 »	NE	16,35 N	20,56 OG	Deux moisissures dans une capsule Petri.
18 »	NO	21,23 N	19,00 OG	Stériles.
19 »	NE	26,05 N	17,12 OG	Germes abondants dant tous les récipients.
21 »	NE	30,50 N	12,50 OG	Idem, idem.
22 »	NE	34,30 N	8,34 OG	Idem, idem.

Des expériences exécutées, il résulte bien clairement que l'air commence à être souillé aux approches de la terre. D'autre part l'observation du 18 est intéressante, tous les milieux de culture étant demeurés complètement stériles, bien qu'on fût relativement près des côtes d'Afrique; toutefois il est à remarquer que, ce jour-là, on eut un brusque changement de vent, ce qui nous a certainement fait recueillir de l'air largement dilué.

Je crois que ces données, qui, du reste, concordent parfaitement avec les travaux de Fischer, correspondent d'autre part à la réalité des choses: il faut, en effet, considérer que, outre la grande distance de la terre, l'énorme dilution des fines poussières qui peuvent se trouver dans l'air et les nombreuses causes qui en favorisent la précipitation, nous avons encore, dans cette zone océanique, les conditions les plus favorables de stérilisation de l'air même, étant données la très forte irradiation solaire des zones traversées et le degré élevé des températures ambiantes.

Recherches sur l'analyse quantitative de la glycose du sang (1)

par O. FINZI, Étudiant.

(Institut de Physiologie de l'Université de Ferrare).

Dans la nombreuse série des études faites sur la glycose du sang, il n'y a pas toujours eu correspondance exacte dans les résultats de l'analyse quantitative; en effet, pour donner quelques exemples, tandis que C. Bernard avait trouvé de 1 à 2, 5 °/₀₀ de glycose dans le sang artériel, Abeles (2) trouva, comme moyenne, un peu moins de 0,5 °/₀₀ dans le sang de la carotide; Mac Donnel, Schiff et d'autres (3) ne trouvèrent pas de glycose dans le sang

(1) *Atti dell'Accad. Med.-Chir. e di Sc. Nat. di Ferrara*, 1907-1908.

(2) Abeles, *Der physiologische Zuckergehalt des Blutes* (*Wiener Med. Jahrbücher*, 1875, S. 269-294).

(3) J. Seegen, *Die Zuckerbildung im Tierkörper*, 1890, p. 105.



pris du cœur; Bock et Hoffmann trouvèrent, chez le lapin, de 0,72 à 1 °/₀₀ de glycose. Il est même arrivé à quelques expérimentateurs, à Pavy, par exemple, d'obtenir, dans une première série de recherches, des résultats différents de ceux de séries successives.

Ces différences pourraient s'expliquer de deux manières: ou bien en supposant des erreurs d'analyse; ou bien en admettant que le sucre se trouve dans le sang sous diverses formes, motif pour lequel il n'est pas possible de l'extraire d'une manière complète avec n'importe quelle méthode.

On peut penser à la première hypothèse, si l'on se rappelle qu'il est nécessaire, pour l'analyse quantitative, d'éloigner le matériel du sang, qui forme toujours des caillots volumineux, dans lesquels — on ne pourrait l'exclure — il reste toujours du sucre; on pourrait être amené à la seconde hypothèse, comme l'ont déjà fait observer Asher et Rosenfeld (1), par la constatation du fait que, quand on soumet les caillots à un lavage très soigneux, le sucre peut être repris complètement, et par une série d'autres faits, qui ont permis de supposer que le sucre se trouve lié, sinon avec les albumines du plasma, du moins avec d'autre matériel, en prenant un état colloïdal. Je me bornerai à citer les dernières vues d'Edie et Spence (2), suivant lesquels le sucre se trouverait dans le sang, en partie libre, en partie combiné et en partie sous forme de polysaccharide.

Dans ces derniers temps on a largement adopté, pour la détermination du sucre dans le sang, la méthode imaginée par Bierry et Portier, laquelle consiste à traiter le sang par du nitrate acide de Hg, puis à neutraliser et à laver abondamment les caillots. Cette méthode, que Patein et Dufau ont trouvée très opportune, a été employée, avec d'excellents résultats, par De Meyer, qui nous a confirmé personnellement son entière satisfaction; elle a été choisie aussi par Albertoni dans ses recherches sur les sucres (3), et, récemment, elle a été louée par Boulud et Lépine (4).

---

(1) R. ROSENFELD et ASHER, *Ueber das physikalisch-chemische Verhalten des Zuckers im Blute* (*Cbl. f. Phys.*, Bd. XIX, 449, 1906).

(2) E. S. EDIE et D. SPENCE, *Improved method for the determination of sugar in blood and other tissues, with a consideration of the sugar in blood* (*From the Biochemical Laboratory, University of Liverpool; Biochemical Journ.*, II, 3, p. 103, 1906).

(3) P. ALBERTONI, *Sul contegno e sull'azione degli zuccheri nell'organismo* (VIII Comunicazione, 1905).

(4) R. LÉPINE et BOULUD, *Sur les glycosides du sang* (Communication au Congrès de Heidelberg, 1907).



Je l'ai également employée dans quelques recherches faites avec le Prof. E. Cavazzani sur le sucre du sang sus-hépatique, et nous avons confirmé que, avec ce procédé, quand on en a acquis la pratique voulue, on parvient à faire des déterminations avec des limites *minimum* d'erreur, c'est-à-dire avec des erreurs ne dépassant pas quelques centigrammes dans le calcul pour mille.

Toutefois, tenant compte de l'opinion rappelée plus haut, que le sucre dans le sang peut se trouver, du moins en partie, non libre, mais en quelque combinaison spéciale, comme le pense Pflüger (1), il nous a semblé qu'il convenait de faire une série de recherches de comparaison entre les résultats qu'on obtiendrait dans l'analyse quantitative de la glycose du sang, en opérant avec la méthode rappelée plus haut, et ceux qu'on obtiendrait avec une méthode dans laquelle la désalbumination du sang est obtenue sans rendre le milieu nettement acide, soit au moment de la coagulation du matériel protéique, soit au cours de l' évaporation successive.

Cette méthode a été proposée par E. Cavazzani, qui l'a déjà décrite il y a quelques années (2); je crois cependant opportun de la rappeler ici dans tous ses détails.

Le sang est traité par de l'eau distillée jusqu'à dissolution des corpuscules rouges, puis chauffé rapidement, et, avant qu'il ait atteint l'ébullition, on ajoute avec précaution quelques gouttes de mélange lacto-acétique, obtenu avec 10 parties d'acide acétique (poids sp. 1040) et une partie d'acide lactique. Immédiatement après cette adjonction, le liquide prend une couleur brune et il se forme des flocons un peu volumineux, mais mous, et il se sépare un liquide limpide et incolore; après quelques minutes d'ébullition, on filtre sur un linge double et l'on presse le caillot. Dans la méthode originaire, après avoir comprimé le caillot, on ne le soumettait plus à l'action de la presse; dans cette étude j' ai cru bon d'ajouter aussi la pratique de la presse, après laquelle le caillot est trituré dans un mortier, traité par de l'eau distillée et soumis pendant quelques minutes à l'ébullition, filtré de nouveau, comprimé et soumis à l'action de la presse. On répète l'opération une troisième fois. Les liquides de filtration sont réunis et filtrés à travers du papier à filtrer; le liquide filtré est évaporé au bain-marie, et, à moitié environ de

(1) Pflüger, *Die neuen Beweise für den freien Zustand des Zuckers im Blute* (*Pflüger's Arch.*, CXVII, S. 217).

(2) E. Cavazzani, *Metodo per la dealbuminazione del sangue* (*Annali di Chimica e di Farmacol.*, 1904).

l'évaporation, on filtre pour éloigner quelques petits caillots constitués de substances protéiques qui ont échappé à la première coagulation. On continue l'évaporation, de manière à réduire le liquide à quelques cc., puis on filtre une dernière fois et on lave abondamment les récipients et le filtre pour ne pas avoir de pertes, et l'on passe à la détermination du sucre.

Je réunis dans un tableau les résultats de douze déterminations, que j'ai faites sur le même sang avec deux méthodes différentes, employées en même temps.

Numéro des expériences	Animal qui fournit le sang	Glycose °/₀₀ dans le sang désalbuminé avec la méthode du mélange acéto-lactique	Glycose °/₀₀ dans le sang désalbuminé avec la méthode du nitrate acide de Hg.	Différence en faveur de la seconde méthode
1	Bœuf	0,250	0,325	0,750
2	Cheval	0,450	0,533	0,080
3	»	0,445	0,592	0,147
4	»	0,427	0,580	0,153
5	Chien	0,439	0,487	0,048
6	»	0,512	0,566	0,160
7	»	0,546	0,741	0,193
8	»	0,630	0,700	0,070
9	»	0,688	0,737	0,049
10	»	0,737	0,905	0,198
11	»	0,707	0,860	0,153
12	»	0,480	0,640	0,160

Le tableau montre que, quand on fait l'analyse quantitative de la glycose du sang en procédant à la désalbumination au moyen du nitrate acide de Hg., on obtient des chiffres constamment supérieurs à ceux que l'on a lorsque, au contraire, on obtient la désalbumination en chauffant et en ajoutant de petites quantités d'acides organiques; deux fois seulement, et précisément dans la

5ᵉ et dans la 9ᵉ expérience, la différence a été d'environ 5 cg. pour mille; dans un bon nombre d'expériences elle a atteint 15 cg. °/₀₀, dépassant même parfois cette proportion. Vu le grand soin apporté dans chaque analyse et la longue pratique des méthodes, il me semble pouvoir affirmer avec certitude que ces différences ne sont pas vraiment attribuables à des pertes dans le cours de la recherche.

J'ai fait aussi une autre expérience de la manière suivante:

Une quantité déterminée de sang de chien a été divisée en trois portions: dans une de celles-ci, on a déterminé la glycose avec le procédé du nitrate acide de Hg; dans la seconde, avec la méthode du mélange lacto-acétique; dans la troisième portion on a éloigné les substances protéiques avec le mélange lacto-acétique; on a concentré les liquides filtrés, puis on les a traités par le nitrate acide de Hg, procédant, dans tout le reste, comme pour la première portion. Les chiffres de la glycose, dans la première et dans la troisième portion, ont correspondu dans les limites de quelques centigrammes °/₀₀; le chiffre de la glycose, dans la seconde portion, présentait une différence de gr. 0,16 °/₀₀.

Il me semble que ces résultats concordent avec le concept qu'une partie, au moins, de la glycose du sang ne se trouve pas dans un état entièrement libre, et que, par conséquent, on peut croire que les différences dans les quantités pour mille de la glycose, obtenues en procédant dans l'analyse quantitative avec diverses méthodes, ne dépendent pas d'une erreur; et, conséquemment, que les résultats obtenus avec une des diverses méthodes dans des recherches comparatives méritent d'être pris en considération. Relativement à la signification biologique de ces résultats, des recherches ultérieures la mettront en lumière, lorsqu'on aura mieux déterminé la forme de combinaison d'une partie au moins de la glycose du sang, à moins, toutefois qu'il n'apparaisse, qu'il s'agit, au contraire, d'une polysaccharide facilement hydrolysable.

Sur la perte des graisses et de l'eau du foie chez les grenouilles hibernantes par suite de l'élévation de la température et de la section des vagues (1).

RECHERCHES du Dr **A. FARINI**, Aide.

(Institut de Physiologie de l'Université de Padoue).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

On sait, par mes recherches précedentes (2), que, chez les grenouilles hibernantes soumises à l'action de la chaleur pendant 24 et 48 heures, à la température de 20°, il se produit une diminution du poids des foies, et que cette diminution est beaucoup plus considérable après la section des vagues.

En dosant le glycogène et les substances albumineuses, je pus établir que, à la production de cette perte en poids des foies, le glycogène concourt en plus grande proportion que les substances albumineuses, spécialement chez les grenouilles vagotomisées, et cela parce que, tandis que la consommation des quantités absolue et relative de glycogène hépatique est notablement supérieure à la diminution du poids des foies, la consommation des substances albumineuses est en proportion presque égale et même inférieure.

Dans le présent Mémoire, je me propose d'exposer dans quelle mesure, avec la diminution du poids des foies, diminuent les graisses et l'eau, chez les grenouilles hibernantes normales, et vagotomisées, soumises à l'action de la chaleur.

---

(1) *Atti del R. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti*, 1907-1908, t. LXVII, parte 2ª, p. 929-955.

(2) FARINI A., *Sulle variazioni quantitative del glicogene e delle sostanze albuminose del fegato per l'influenza della temperatura e per il taglio del vago* (*Atti del R. Istit. Veneto di Scienze, Lett. ed Arti*, t. LXVII, parte 2ª, p. 261, 1907-1908. — Voir aussi *Arch. it. de Biol.*, t. XLIX, p. 217).

J'ai été amené à ces recherches, par le fait que, avec les résultats obtenus dans les précédents dosages, on ne pouvait pas expliquer la diminution du poids des foies chez les grenouilles chauffées.

Par brièveté, j'omets, dans ce résumé tout ce qui concerne la partie bibliographique.

La technique que j'ai suivie dans ces expériences a été la même que celle que j'ai employée pour le dosage du glycogène et des substances albumineuses, et je renvoie, pour les particularités, au mémoire que j'ai déjà publié.

Je dois cependant avertir que le dosage des graisses fut fait en même temps pour les grenouilles normales et pour les grenouilles vagotomisées.

Parmi les méthodes employées pour extraire les graisses, j'ai cru convenable, bien qu'elle n'offre pas une garantie absolue, de m'en tenir à celle de Soxhlet, non seulement parce qu'elle n'exige pas des complications de technique, contrairement aux méthodes employées par Pflüger, Schultz, Rosenfeld et d'autres, mais aussi parce que, comme il s'agit d'expériences comparatives, elle me sembla préférable, les conditions expérimentales se maintenant toujours les mêmes pour les diverses extractions.

Au commencement des expériences, je me heurtai à la difficulté de calculer le moment où l'on devait regarder comme complète l'extraction des graisses, et cela parce que, si, suivant quelques-uns, il suffit de quelques heures, suivant d'autres il faut beaucoup plus de temps, jusqu'à 2 à 5 semaines (Pflüger).

J'eus la précaution, pour éviter des causes d'erreur, de continuer l'extraction pendant une égale période de temps dans toutes les expériences, c'est-à-dire pendant 24 heures, en employant de l'éther sulfurique très pur et en ayant soin que la température de l'eau, dans laquelle était plongé le petit ballon destiné à recevoir la graisse, fût toujours constante, de manière que le renouvellement de l'éther sur les foies pulvérisés fût presque uniforme dans tous les dosages.

En conséquence, je crois que, si les chiffres que j'ai obtenus ne représentent pas la quantité réelle de graisse contenue dans les foies, les erreurs sont tout à fait négligeables, et en tout cas à peu près égales dans les diverses expériences.

Je rapporterai en premier lieu le résultat des dosages exécutés sur les foies des grenouilles hibernantes normales et sur ceux des grenouilles normales soumises pendant 24 et 48 heures à l'action de la chaleur.

A) *Expériences sur les grenouilles à vagues intègres.*

TABLEAU I.

Grenouilles hibernantes.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale de graisses en gr.	Quantité de graisses par gr. de foie en gr.	Quantité de graisses par gr. d'animal en gr.
Décembre	8	11	268	16,70	0,7524	0,04505	0,002807
»	16	10	275	14,00	0,5031	0,03593	0,001829
»	30	9	190	10,30	0,3332	0,03234	0,001752
Janvier	3	9	108	10,50	0,4125	0,03928	0,003819
»	8	9	230	10,90	0,4207	0,03859	0,001829
»	14	9	219,5	11,30	0,3465	0,03066	0,001578
»	18	9	235	11,80	0,3250	0,02754	0,001382
»	25	9	309	12,60	0,4171	0,03310	0,001349
»	30	9	179	8,10	0,2965	0,03660	0,001656
Février	3	9	243	11,60	0,3967	0,03419	0,001632

TABLEAU II.

Grenouilles chauffées à 20° pendant 24 heures.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale de graisses en gr.	Quantité de graisses par gr. de foie en gr.	Quantité de graisses par gr. d'animal en gr.
Décembre	3	10	270	15,10	0,6933	0,04591	0,002567
»	16	10	274	12,90	0,3822	0,03962	0,001394
»	30	9	190	10,00	0,3287	0,02287	0,001730
Janvier	3	10	110	9,70	0,3642	0,03754	0,003310
»	8	9	231	9,60	0,3805	0,03963	0,001646
»	14	9	221,5	8,80	0,2318	0,02634	0,001046
»	18	9	236,5	11,05	0,3166	0,02865	0,001338
»	25	9	309	11,40	0,3210	0,02815	0,001038
»	30	9	179	7,80	0,2842	0,03643	0,001587
Février	3	9	240	10,50	0,3842	0,03659	0,001600

Le poids moyen de chaque foie, qui, chez les grenouilles hibernantes, était de gr. 1,266, est diminué de gr. 0,12.

La quantité moyenne de graisse par foie, qui était de gr. 0,04520 chez les grenouilles hibernantes, est diminuée de gr. 0,04556.

La quantité relative de graisse, qui était de gr. 0,03568 chez les grenouilles hibernantes, est diminuée de gr. 0,00118.

TABLEAU III.

Grenouilles chauffées à 20° pendant 48 heures.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale de graisses en gr.	Quantité de graisses par gr. de foie en gr.	Quantité de graisses par gr. d'animal en gr.
Décembre	3	9	233,5	13,70	0,5341	0,03898	0,002287
»	16	9	243	10,10	0,2340	0,02316	0,000962
»	30	8	167,5	8,30	0,2118	0,02551	0,001264
Janvier	3	9	168	8,70	0,3549	0,04079	0,003286
»	8	9	230,5	9,40	0,3225	0,03430	0,001399
»	14	9	222	8,55	0,2235	0,02614	0,001006
»	18	9	236	10,50	0,2954	0,02813	0,001251
»	25	9	309	10,90	0,3295	0,03022	0,001066
»	30	9	180	7,00	0,2547	0,03638	0,001415
Février	3	9	240	10,05	0,3521	0,03503	0,001467

Le poids moyen de chaque foie, qui, chez les grenouilles hibernantes, était de gr. 1,27, est diminué de gr. 0,18.

La quantité moyenne de graisse par foie, qui, comparativement à celle des grenouilles hibernantes, devait être de gr. 0,04555, est diminuée de gr. 0,01058.

La quantité relative de graisse est diminuée de gr. 0,00366.

Des expériences rapportées ci-dessus, considérées dans leur ensemble, ressort avant tout le fait, déjà connu, de la diminution du poids des foies chez les grenouilles soumises à l'action de la chaleur; cette diminution déjà importante chez les grenouilles

chauffées pendant 24 heures, est beaucoup plus considérable chez celles qui sont chauffées pendant 48 heures.

La quantité de graisses, pour chaque foie, diminue, et la diminution est plus grande chez les grenouilles chauffées pendant 48 heures, comparativement à celles qui sont chauffées pendant 24 heures.

En considérant la quantité de graisse par rapport à un gramme de foie, on observe que sa diminution est minime chez les grenouilles chauffées pendant 24 heures, plus accentuée chez celles qui sont tenues à la chaleur pendant 48 heures.

Si l'on établit des rapports centésimaux entre les grenouilles hibernantes et les grenouilles chauffées, on voit que :

chez les grenouilles tenues à la chaleur pendant 24 heures :

le poids des foies diminue dans la proportion de 100 : 90,47 ;

la quantité de graisse par foie diminue dans la proportion de 100 : 87,69 ;

la quantité relative à un gramme de foie diminue dans la proportion de 100 : 96,69 ;

et chez les grenouilles chauffées pendant 48 heures :

le poids des foies diminue dans la proportion de 100 : 85,82 ;

la quantité de graisse par foie diminue dans la proportion de 100 : 76,77 ;

la quantité de graisse relative à un gramme de foie diminue dans la proportion de 100 : 89,74.

Ces rapports démontrent que, chez les grenouilles hibernantes soumises à l'action de la chaleur, on a, avec la diminution du poids des foies, une consommation de la graisse hépatique. Cette consommation n'a point un cours parallèle à la diminution du poids des foies, mais elle s'accomplit dans une plus grande proportion, de sorte que la quantité relative de graisse, elle aussi, se trouve en diminution.

Cette perte des graisses du foie est aussi en rapport avec la durée de l'action de la chaleur, puisqu'elle est plus grande chez les grenouilles chauffées plus longtemps.

La consommation des graisses est quantitativement différente de la consommation de glycogène, de même qu'elle diffère aussi de la consommation des substances albumineuses.

Le glycogène est consommé en proportion plus importante que les graisses, et les graisses, à leur tour, sont consommées en plus grande proportion que les substances albumineuses, toujours, naturellement, par rapport à leurs diverses quantités contenues dans les foies.

Reste à expliquer l'augmentation plus grande dans la destruction de la graisse hépatique chez les grenouilles chauffées pendant 48 heures. Ce fait, selon moi, est peut-être en connexion avec la quantité moindre de glycogène qui se trouve dans les foies des grenouilles chauffées, dans les 24 dernières heures, après la consommation du glycogéne effectuée dans les 24 premières heures; et il est peut-être aussi en rapport avec une destruction plus lente de la graisse, comparativement à celle des hydrates de carbone.

Avec la diverse quantité de glycogène contenue dans les foies des grenouilles hibernantes, il me semble qu'on peut expliquer aussi les oscillations obtenues dans les dosages des graisses du foie chez les grenouilles chauffées pendant 24 heures. On voit, en effet, en examinant les diverses séries de chaque expérience, que dans quelques-unes, la quantité relative de graisse, au lieu d'être diminuée, est augmentée.

Il est probable que, quand, dans les foies des grenouilles hibernantes, il y a une riche provision de glycogène, celui-ci est consommé en notable quantité, chez les grenouilles soumises à la chaleur, de préférence aux graisses, de manière que les graisses du foie, tout en diminuant dans leur quantité absolue, augmentent dans leur quantité relative.

C'est pourquoi, en concluant d'après ces expériences, on doit admettre que *la diminution du poids des foies, chez les grenouilles soumises à la chaleur, est provoquée, de la part des substances solides, en premier lieu par la destruction du glycogène, en second lieu par la destruction des graisses, tandis que les substances albumineuses sont consommées proportionnellement à la diminution du poids des foies.*

L'origine et la consommation des graisses du foie représentent encore un chapitre très incertain; de sorte qu'on ne sait pas bien quelle importance on doit attribuer, dans l'échange des graisses, à l'activité des cellules hépatiques. “ Sans doute, dit Richet (1). “ la cellule hépatique préside elle-même à l'utilisation des graisses, “ en formant du glycogène et peut-être d'autres produits plus fa- “ cilement oxydables que les graisses, mais il n' y a pas d'expé- “ riences directes qui permettent de résoudre la question „. Suivant les influences nerveuses, selon Richet, dans les cellules hépatiques, la graisse se transforme en glycogène, et, dans d'autre cas, le glycogène se transforme en graisse.

(1) Richet C., *Dictionnaire de Physiol.*, t. VI, p. 682-683.

Quoi qu'il en soit, nous ignorons par quelles actions nerveuses est réglée la fonction adipogénique du foie, et, autant que je sache, l'influence du vague sur la consommation des graisses, n'a encore formé l'objet d'aucune étude.

En conséquence il m'a paru convenable de rechercher comment varient quantitativement les graisses, lorsqu'on soustrait l'influence des vagues. Dans ce but, je dosai les graisses dans les foies des grenouilles hibernantes vagotomisées et des grenouilles vagotomisées chauffées pendant 24 et pendant 48 heures.

Je dirai immédiatement que, tandis que la section des vagues ne détermine pas d'apparentes modifications dans le foie des grenouilles hibernantes, elle donne, au contraire, au foie, chez les grenouilles soumises à la chaleur, les caractères macroscopiques d'un organe en proie à une dégénérescence graisseuse.

B) *Expériences sur les grenouilles vagotomisées.*

TABLEAU IV. — **Grenouilles hibernantes vagotomisées.**

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale de graisses en gr.	Quantité de graisses par gr. de foie en gr.	Quantité de graisses par gr. d'animal en gr.
Janvier	3	9	115	10,80	0,4225	0,03912	0,003673
»	8	9	235	10,87	0,4191	0,03858	0,001784
»	14	9	223	11,45	0,3722	0,03250	0,001669
»	25	9	309	12,55	0,4028	0,03209	0,001303
»	30	9	178,5	8,00	0,3215	0,04018	0,001801
Février	3	9	243	11,65	0,4032	0,03460	0,001659

TABLEAU V. — **Grenouilles vagotomisées chauffées à 20° pendant 24 h.**

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale de graisses en gr.	Quantité de graisses par gr. de foie en gr.	Quantité de graisses par gr. d'animal en gr.
Janvier	3	9	116	9,50	0,3815	0,04015	0,003288
»	8	9	234,5	9,65	0,3755	0,03891	0,001601
»	14	9	225	10,40	0,3480	0,03346	0,001546
»	25	9	307,5	10,52	0,3395	0,03227	0,001101
»	30	9	177	6,45	0,2708	0,04198	0,001529
Février	3	9	241	10,40	0,3618	0,03478	0,001500

Le poids moyen de chaque foie, comparé à celui des grenouilles hibernantes vagotomisées, et qui devait être de gr. 1,19, est diminué de gr. 0,14.

La quantité moyenne de graisse par foie, qui devait être de gr. 0,04298, est diminuée de gr. 0,00452.

La quantité relative à un gramme de foie, qui devait être de gr. 0,03584, est augmentée de gr. 0,00065.

TABLEAU VI.

Grenouilles vagotomisées, chauffées à 20° pendant 48 heures.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale de graisses en gr.	Quantité de graisses par gr. de foie en gr.	Quantité de graisses par gr. d'animal en gr.
Janvier	3	9	117	8,95	0,3615	0,04039	0,003089
»	8	9	224	9,10	0,3592	0,03947	0,001603
»	14	9	226,5	9,80	0,3376	0,03444	0,001490
»	25	9	308,2	9,95	0,3320	0,03336	0.001076
»	30	9	173,2	5,25	0,2360	0,04495	0;001362
Février	3	9	242	9,70	0,8340	0,03443	0,001380

Le poids moyen de chaque foie, comparé à celui des grenouilles hibernantes vagotomisées, devait être de gr. 1,19 environ; il est diminué de gr. 0,214.

La quantité moyenne de graisse par foie devait être de gr. 0,04298; elle est diminuée de gr. 0,00668.

La quantité moyenne de graisse relative à un gramme de foie devait être de gr. 0,03584; elle est augmentée de gr. 0,00132.

De ces expériences, il résulte que, chez les grenouilles hibernantes vagotomisées, on n'observe aucun changement dans la quantité des graisses du foie, et que, chez les mêmes grenouilles soumises à la chaleur, on observe une diminution, comme chez les grenouilles normales, mais qui, comme je le dirai, a des caractères divers.

Le poids des foies, chez les grenouilles vagotomisées chauffées pendant 24 heures, comparé à celui des grenouilles hibernantes vagotomisées, diminue dans la proportion de 100 : 88,23 ;

la quantité absolue de graisse diminue dans la proportion de 100 : 89,48 ;

la quantité de graisse relative à un gramme de foie est donc légèrement augmentée.

Chez les grenouilles vagotomisées chauffées pendant 48 heures :

la diminution du poids des foies a lieu dans la proportion de 100 : 82,01 ;

la quantité absolue de graisse diminue dans la proportion de 100 : 84,45 ;

la quantité de graisse relative à un gramme de foie est, par conséquent, légèrement augmentée, plus même que chez les grenouilles précédentes.

Ces rapports confirment donc que la diminution du poids des foies est plus grande à la suite de la section des vagues.

Pour ce qui concerne les graisses, tandis que, chez les grenouilles normales chauffées, on a, avec la diminution du poids du foie, une diminution de la quantité absolue de graisse, et que cette consommation s'accompagne d'une diminution appréciable de la quantité relative de graisse, chez les grenouilles vagotomisées chauffées, au contraire, avec la diminutiou plus grande du poids des foies, on a une moindre destruction de la quantité absolue de graisse et un excédent de la quantité relative.

La destruction moindre des graisses du foie, chez les grenouilles vagotomisées soumises à la chaleur, comparativement aux grenouilles normales également chauffées, destruction moindre qui a pour conséquence l'augmentation de la quantité relative, n'est pas facile à interpréter; mais il me semble qu'on peut supposer qu'elle est en rapport avec la destruction plus grande du glycogène qui s'accomplit dans les foies des grenouilles vagotomisées.

La consommation des graisses du foie, chez les grenouilles vagotomisées soumises à la chaleur, se comporte donc diversement de la consommation qui a lieu chez les mêmes grenouilles pour le glycogène et pour les substances albumineuses.

Pour ce qui concerne le glycogène hépatique chez les grenouilles vagotomisées chauffées, on observe une augmentation de la perte, aussi bien de la quantité absolue que de la quantité relative.

Relativement aux substances albumineuses, on a seulement

une augmentation dans la perte de la quantité absolue; la quantité relative reste à peu près sans changement.

Quant aux graisses, on a, au lieu d'une augmentation, une diminution dans la perte de la quantité absolue, avec augmentation, par conséquent, de la quantité relative.

Pour ce qui concerne la consommation des graisses, chez les grenouilles vagotomisées chauffées, je ne puis me dispenser de faire observer qu'une partie des graisses contenues dans les foies de ces grenouilles pourrait dériver de la dégénérescence graisseuse, en faveur de laquelle déposent les caractères macroscopiques de ces foies, déjà indiqués plus haut.

Mais, en même temps, on doit noter aussi que la graisse ainsi dérivée, ne pourrait être qu'en quantité minime, à cause de la courte durée de la vie des grenouilles après la vagotomie, et aussi parce que l'activité fonctionnelle des cellules hépatiques de ces grenouilles, comme le démontrent les expériences sur le glycogène, ne semble certainement pas diminuée.

Pour compléter cette série de recherches, je rapporterai les résultats obtenus en évaluant la perte d'eau dans les foies des grenouilles soumises à la chaleur. J'aurais désiré calculer aussi la quantité des cendres, et j'avais déjà commencé des recherches à ce sujet; mais la difficulté d'avoir des dosages exacts et la nécessité de devoir sacrifier dans ce but un nombre important d'animaux m'ont empêché, pour le moment, de poursuivre cette recherche.

Pour calculer la quantité d'eau, j'employai les mêmes groupes de grenouilles que ceux qui servaient pour le dosage des graisses du foie.

J'ai déjà rappelé que les foies, avant l'extraction des graisses étaient longuement séchés à la température de 100 : 110° C. J'ajouterai que, pour produire la dessiccation complète des foies, il faut un temps plutôt long (environ 24 heures).

Pour faciliter l'évaporation de l'eau, je hachais finement les foies avant de les mettre dans l'étuve; je calculais le poids des foies desséchés, quand la balance de précision révélait la constance du poids, et j'évaluais la quantité d'eau d'après la différence entre le poids initial des foies (aussitôt après leur extraction) et le poids des foies desséchés. Par poids initial des foies, j'entends le poids des foies sans vésicule biliaire et privés du sang et de la bile.

Comme pour les graisses, j'ai exécuté ces recherches chez les grenouilles normales et chez les grenouilles vagotomisées.

A) *Expériences sur les grenouilles à vagues intègres.*

TABLEAU VII.

Grenouilles hibernantes.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale d'eau en gr.	Quantité d'eau par gr. de foie en gr.	Quantité d'eau par gr. d'animal en gr.
Décembre	3	11	268	16,70	11,60	0,6946	0,04328
»	16	10	275	14,00	9,80	0,7000	0,03563
»	30	9	190	10,30	7,20	0,6990	0,03789
Janvier	3	9	108	10,50	7,50	0,7142	0,06944
»	8	9	230	10,90	7,60	0,6972	0,03299
»	14	9	219,5	11,30	8,00	0,7079	0,03644
»	18	9	235	11,80	8,20	0,6949	0,03489
»	25	9	309	12,60	8,90	0,7063	0,02880
»	30	9	179	8,10	5,75	0,7098	0,03212
Févrièr	3	9	243	11,60	8,30	0,7155	0,03415

TABLEAU VIII.

Grenouilles chauffées à 20° pendant 24 heures.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale d'eau en gr.	Quantité d'eau par gr. de foie en gr.	Quantité d'eau par gr. d'animal en gr.
Décembre	3	10	270	15,10	10,39	0,6880	0,03848
»	16	10	274	12,90	9,00	0,6976	0,03284
»	30	9	190	10,00	7,20	0,7200	0,03789
Janvier	3	10	110	9,70	6,60	0,6804	0,06000
»	8	9	231	9,60	6,70	0,6979	0,02900
»	14	9	221,5	8,80	6,15	0,6988	0,02776
»	18	9	236,5	11,05	7,72	0,6986	0,03264
»	25	9	309	11,40	7,99	0,7008	0,02585
»	30	9	179	7,80	5,40	0,6523	0,03016
Février	3	9	240	10,50	7,50	0,7142	0,03125

Le poids moyen de chaque foie est diminué de gr. 0,12.

La quantité moyenne d'eau par foie est diminuée de gr. 0,0882.

La quantité moyenne relative à un gramme de foie est diminuée de gr. 0,047.

TABLEAU IX.

Grenouilles chauffées à 20° pendant 48 heures.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale d'eau en gr.	Quantité d'eau par gr. de foie en gr.	Quantité d'eau par gr. d'animal en gr.
Décembre	3	9	203,5	13,70	9,30	0,6788	0,03982
»	16	9	243	10,10	6.99	0,6920	0,02876
»	30	8	467,5	8,30	5,90	0,7108	0,03522
Janvier	3	9	108	8,70	6,11	0,7022	0,05657
»	8	9	230,5	9,40	6,65	0,7074	0,02885
»	14	9	222	8,55	5,95	0,6959	0,02679
»	18	9	236	10,50	7,15	0,6809	0,03029
»	25	9	309	10,90	7,70	0,7064	0,02491
»	30	9	180	7,00	4,86	0,6912	0,02700
Février	3	9	240	10,05	7,18	0,7144	0,02991

Le poids moyen de chaque foie, comparativement aux grenouilles hibernantes, devait être de gr. 1,27; il est diminué de gr. 0,18.

La quantité moyenne d'eau par foie devait être de gr. 0,8979; elle est diminuée de gr. 0,1363.

La quantité relative d'eau devait être de gr. 0,7033; elle est diminuée de gr. 0,0059.

La quantité d'eau rencontrée, en moyenne, dans les foies des grenouilles hibernantes, fut d'environ 70 °/₀, et, des différentes expériences, il résulte que la quantité d'eau présente un *minimum* de 69,5 °/₀ et un *maximum* de 71,5 °/₀. Chez les grenouilles soumises à la chaleur pendant 24 et 48 heures, la quantité moyenne pour cent d'eau fut de 69,8 °/₀ environ.

En comparant les grenouilles chauffées pendant 24 heures avec les grenouilles hibernantes, on voit que:

la diminution du poids des foies a lieu dans la proportion de 100 : 90,47 ;

la quantité absolue d'eau diminue dans la proportion de 100 : 90,09 ;

la quantité relative d'eau, pour un gramme de foie, diminue dans la proportion de 100 : 99,33.

Chez les grenouilles chauffées pendant 48 heures :

la diminution du poids des foies a lieu dans la proportion de 100 : 85,82 ;

la quantité absolue d'eau diminue dans la proportion de 100 : 84,42 ;

la quantité relative d'eau, pour un gramme de foie, diminue dans la proportion de 100 : 99,10.

Il existe une consommation de la quantité absolue d'eau, mais cette perte est parallèle à la diminution du poids des foies, c'est pourquoi la quantité relative d'eau reste stationnaire.

B) *Expériences sur les grenouilles vagotomisées.*

TABLEAU X.

Grenouilles hibernantes vagotomisées.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale d'eau en gr.	Quantité d'eau par gr. de foie en gr.	Quantité d'eau par gr. d'animal en gr.
Janvier	3	9	115	10,80	7,65	0,7083	0,06652
»	8	9	235	10,87	7,60	0,6991	0,03234
»	14	9	223	11,45	8,25	0,7205	0,03699
»	25	9	309	12,55	8,80	0,7011	0,02847
»	30	9	178,5	8,00	5,65	0,7062	0,03165
Février	3	9	243	11,65	8,40	0,7210	0,03456

TABLEAU XI.

Grenouilles vagotomisées chauffées à 20° pendant 24 heures.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies eu gr.	Quantité totale d'eau en gr.	Quantité d'eau par gr. de foie en gr.	Quantité d'eau par gr. d'animal en gr.
Janvier	3	9	116	9,50	6,80	0,7157	0,05862
»	8	9	234,5	9,65	6,95	0,7202	0,02963
»	14	9	225	10,40	7,42	0,7134	0,03297
»	25	9	307,5	10,52	7,30	0,6939	0,02373
»	30	9	177	6,45	4,60	0,7131	0,02598
Février	3	9	241	10,40	7,44	0,7153	0,03087

Le poids moyen de chaque foie, comparé à celui des grenouilles hibernantes vagotomisées, devait être de gr. 1,19; il est diminué de gr. 0,14.

La quantité moyenne d'eau par foie devait être de gr. 0,8511 ; elle est diminuée de gr. 0,1010.

La quantité relative à un gramme de foie devait être de gr. 0,7095; elle est augmentée de gr. 0,0022.

TABLEAU XII.

Grenouilles vagotomisées chauffées à 20° pendant 48 heures.

Mois		Nombre des grenouilles	Poids des grenouilles en gr.	Poids des foies en gr.	Quantité totale d'eau en gr.	Quantité d'eau par gr. de foie en gr.	Quantité d'eau par gr. d'animal en gr.
Janvier	3	9	117	8,95	6,35	0,7094	0,05427
»	8	9	224	9,10	6,58	0,7230	0,02937
»	14	9	226,5	9,80	6,99	0,7132	0,03086
»	25	9	308,5	9,95	7,20	0,7236	0,02333
»	30	9	173,2	5,25	3,68	0,7009	0,02124
Février	3	9	242	9,70	6,80	0,7010	0,02809

Le poids moyen de chaque foie, comparé à celui des grenouilles hibernantes vagotomisées, devait être de gr. 1,19 environ; il est diminué de gr. 0,214.

La quantité moyenne d'eau par foie devait être de gr. 0,8511; elle est diminuée de gr. 0,1549.

La quantité relative d'eau, pour un gramme de foie, devait être de gr. 0,7095; elle est augmentée de gr. 0,0032.

Chez les grenouilles chauffées pendant 24 heures:
le poids des foies diminue dans la proportion de 100:88,23;
la quantité absolue d'eau, dans celle de 100:87,12;
la quantité relative à un gramme de foie est un peu augmentée: tandis que, chez les grenouilles hibernantes vagotomisées, elle est d'environ 70 °/₀, chez les grenouilles chauffées elle est de 71 °/₀.

Chez les grenouilles vagotomisées chauffées pendant 48 heures:
le poids des foies diminue dans la proportion de 100:82,01;
la quantité absolue d'eau par foie, dans celle de 100:81,80;
la quantité relative, comme pour les grenouilles précédentes, est légèrement augmentée, c'est-à-dire qu'elle arrive à environ 71 °/₀.

Etant donné le résultat de ces expériences, on doit exclure que la section des vagues modifie la quantité d'eau dans les foies des grenouilles hibernantes; et il reste aussi démontré que, chez les grenouilles soumises à l'action de la chaleur, la section des vagues n'influence pas d'une manière spéciale la consommation de l'eau, c'est-à-dire qu'elle n'exerce sur la consommation de l'eau que l'influence qu'elle exerce sur le poids et par conséquent sur l'ensemble de la consommation du foie.

L'unique différence entre les données obtenues des grenouilles normales chauffées et les données obtenues des grenouilles vagotomisées également chauffées consiste dans l'augmentation, bien que légère, de la quantité relative d'eau chez les dernières.

On observe un fait analogue pour les substances albumineuses; et il me semble que l'augmentation de la quantité relative d'eau doit être interprétée, elle aussi, comme un effet de la destruction plus grande du glycogène chez les grenouilles vagotomisées, soumises à la chaleur.

En conséquence nous devons conclure que, *quand, par suite de la section des vagues, on a une plus grande destruction du foie, on a aussi une perte plus grande d'eau, c'est-à-dire de la quantité absolue de celle-ci; mais cette perte, de même que celle des substances albumineuses, est toujours proportionnelle au poids des foies.*

CONCLUSIONS.

Chez les grenouilles normales hibernantes soumises à la chaleur, on a une consommation des graisses du foie, aussi bien de la quantité absolue que de la quantité relative.

La destruction de la graisse hépatique, chez les grenouilles normales chauffées, est proportionnellement inférieure à la consommation du glycogène et supérieure à la consommation des substances albumineuses.

La section des vagues ne modifie pas, chez les grenouilles hibernantes, la quantité des graisses du foie; chez les grenouilles chauffées soumises à la section des vagues, on a une consommation moindre de la quantité absolue de graisses, et, par conséquent, un excédent de la quantité relative.

L'eau, chez les grenouilles normales soumises à l'action de la chaleur, diminue proportionnellement au poids des foies, de sorte que la quantité pour cent d'eau reste constante.

Chez les grenouilles hibernantes vagotomisées, la quantité d'eau dans le foie correspond à celle des foies des grenouilles normales; chez les grenouilles vagotomisées chauffées, avec une consommation plus grande du foie, on a une perte plus grande de la quantité absolue, mais la quantité relative, pour un gramme de foie, au lieu de diminuer, tend à augmenter.

La diminution du poids des foies, *chez les grenouilles hibernantes normales soumises à l'action de la chaleur*, s'accompagne d'une consommation de glycogène, de graisses, de substances albumineuses et d'eau; mais, relativement à la quantité dans laquelle ces composants entrent dans la constitution du foie, le glycogène est consommé en plus grande proportion que les graisses, celles-ci, à leur tour, en plus grande proportion que les substances albumineuses et que l'eau, dont la perte est proportionnelle à la diminution du poids des foies.

La diminution plus grande du poids des foies, *chez les grenouilles vagotomisées soumises à l'action de la chaleur*, est principalement liée au glycogène; l'eau et les substances albumineuses sont consommées en proportion de la diminution plus grande des foies, tandis que les graisses sont consommées en moindre quantité.

Recherches chimico-physiques sur les liquides animaux.

I. — *Le « temps d'écoulement » du sérum du sang de quelques animaux marins et terrestres* (1).

NOTE du Prof. **PHIL. BOTTAZZI**.

(Laboratoire de Physiologie de la Station Zoologique de Naples).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Introduction.

Avec ce travail, je commence une série de Notes sur les propriétés chimiques et physico-chimiques des liquides internes des animaux marins. Dans des publications antérieures (2), j'ai déjà exposé les résultats de mes recherches sur la pression osmotique et sur la conductivité électrique de ces liquides. Dans ces nouvelles recherches, je me propose d'étudier principalement leur viscosité, leur contenu en substances protéiques, les propriétés colloïdales de ces substances et autres questions très importantes pour la connaissance du mode suivant lequel, dans la série animale, s'est formé cet *milieu interne*, avec la constitution chimique et chimico-physique duquel sont en si étroite dépendance les processus physiologiques qui se développent dans les organismes vivants.

Dans cette première note je traite de la *viscosité* du sérum du sang et des liquides cavitaires qui en tiennent lieu chez quelques animaux inférieurs.

Véritablement, le lecteur ne trouvera pas, dans les pages suivantes, les valeurs du *coefficient de viscosité relative* (η), mais

(1) *Rend. della R. Acc. dei Lincei*, vol. XVII, ser. 5, 1° sem., fasc. 1 et 12, 1908.
(2) Voir *Arch. it. de Biol.*, t. XXVI, p. 45 et p. 164.

seulement les valeurs du *temps d'écoulement* (t) des divers liquides par le capillaire du viscosimètre d'Ostwald. Pour calculer η d'après les valeurs de t, j'aurais eu besoin aussi des valeurs du poids spécifique (d) de chaque liquide à la température à laquelle furent déterminées les valeurs de t. Mais, jusqu'à présent, je n'ai pu faire ces déterminations, pour des raisons indépendantes de ma volonté. Je les ferai prochainement, pour le motif aussi qu'elles me donneront des résultats importants par eux-mêmes. En attendant je n'ai pas voulu retarder la publication des recherches que j'ai faites, les résultats que j'en ai obtenus ne me semblant pas dépourvus d'intérêt par eux-mêmes. Du reste les déterminations du *temps d'écoulement* ont été faites toutes avec le même viscosimètre et dans les mêmes conditions, à une température variant de 15° à 20° C; et, avant la détermination du *temps d'écoulement* de chaque liquide, souvent aussi après, on détermina le *temps d'écoulement* de l'eau distillée, et parfois aussi de l'eau de mer, à la même température. La comparaison, dans chaque cas, des valeurs de t de l'eau distillée et de l'eau de mer avec celles du liquide organique — obtenues dans les mêmes conditions expérimentales — est déjà très instructive par elle-même, spécialement quand elle se rapporte aux sérums des animaux qui ont le sang riche de substances protéiques, c'est-à-dire aux sérums qui ne peuvent pas présenter entre eux de grandes différences de poids spécifique.

Pour ce qui regarde l'écart de température, de 15° C environ à 20° C environ (1), afin de pouvoir apprécier la dépendance dans laquelle se trouve le *temps d'écoulement* par rapport aux variations thermiques, qu'il suffise de se rappeler que, généralement, la viscosité d'un liquide varie d'environ 2 % pour chaque degré du thermomètre centigrade.

Dans ces sortes de recherches, si l'on ne donne pas — comme on ne doit pas donner — beaucoup de poids aux petites différences dans les valeurs de t, et si l'on néglige l'influence qu'exerce le poids spécifique du liquide sur le *temps d'écoulement*, déterminé suivant la méthode d'Ostwald, les valeurs du *temps d'écoulement* peuvent être considérées — si elles sont toujours comparées, dans chaque cas, avec la valeur de t de l'eau déterminée chaque fois — comme équivalentes à des valeurs de *viscosité relative* à l'eau

(1) Le viscosimètre était tenu plongé dans une grande masse d'eau, environ 5 litres, à la température de la chambre du Laboratoire; la température était mesurée au moyen d'un thermomètre Bodin, sur lequel on pouvait lire facilement le centième de degré.



distillée. Je veux dire que, si l'on trouve que le sérum du sang d'une Holothurie a, mettons, $t = 1$, et celui d'un Sélacien $t = 2$, et celui d'un Céphalopode, mettons, $t = 3$, j'ai bien le droit d'affirmer que le sérum de sang du Céphalopode a une viscosité plus grande que celle du sérum de Sélacien, et par conséquent aussi que celle du liquide cavitaire d'une Holothurie — indépendamment de l'influence que peuvent avoir exercée, sur la valeur de t, la différence du poids specifique entre les trois liquides et la différence d'un ou deux degrés de la température à laquelle furent faites les déterminations — pourvu que, dans les cas respectifs, les liquides aient toujours été (comme en effet ils l'étaient) filtrés jusqu'à ce qu'on les obtînt très limpides, et que le volume du liquide mis dans le viscosimètre ait toujours été le même (environ 4 cm^3), en un mot que toutes les autres conditions aient été identiques.

Or ce sont précisément des différences de cette nature que j'ai constatées dans ces recherches, comme on le voit en jetant un coup d'œil sur les tableaux rapportés plus loin.

Que l'on pense, en outre, que le sérum d'animaux de la même espèce, en conditions identiques, même de température, et même le sérum d'un même animal, à divers moments, présente des différences notables du *temps d'écoulement*, et que l'on juge, après cela, si l'on doit donner beaucoup de poids aux petites différences de t.

De grande importance, au contraire, sont les différences de viscosité du liquide cavitaire ou de sérum de sang que l'on rencontre dans les diverses espèces animales, par exemple, entre les Invertébrés inférieurs et les Invertébrés supérieurs, entre les Invertébrés et les Vertébrés, etc. Et cette importance ressort de deux ordres de considérations.

Pour ce qui regarde les liquides internes des animaux, leur viscosité plus grande dépend toujours principalement des colloïdes qu'ils contiennent, c'est-à-dire des substances protéiques, lesquelles, plus généralement, y influent par leur quantité, parfois aussi par leur qualité. Or, d'un côté, ces colloïdes, en conférant les caractères des solutions colloïdales aux liquides internes, exercent par là même quelque influence sur le développement des processus physiologiques dans les tissus vivants; et, d'un autre côté, des liquides plus visqueux opposent une plus grande résistance à la force qui tend à les faire circuler dans les vaisseaux sanguins, ou à travers les cavités du corps, ou dans les espaces capillaires intercellulaires. A ce point de vue, une comparaison de la visco-

sité du liquide circulant avec le développement du cœur et, en général, du système vasculaire, donnerait peut-être des résultats qui ne seraient pas dénués d'intérêt. Et, à un autre point de vue, peut-être arriverait-on à des résultats imprévus s'il était possible d'établir la comparaison de la viscosité du liquide qui constitue le milieu interne de l'organisme avec l'excitabilité des divers tissus et, en un mot, avec les propriétés physiologiques de ces derniers, avec leur métabolisme.

Toutefois les éléments nécessaires nous manquent, pour cette comparaison, beaucoup plus que pour la précédente.

Données expérimentales.

Je donne ci-dessous les valeurs moyennes du temps d'écoulement de l'eau distillée et de l'eau de mer (toujours prise de la conduite interne du Laboratoire), aux températures entre 15° et 20° C. Ces valeurs moyennes résultent de centaines de déterminations faites à des températures très différentes (toujours comprises entre les limites susdites), parfois à des températures ne différant entre elles que de quelques dixièmes, ou centièmes de degré.

Je réunis ces données numériques dans un seul tableau récapitulatif, pour éviter des répétitions. Le lecteur peut s'y reporter, quand il considère la température à laquelle fut faite la détermination de *t* de tel ou tel liquide organique.

Eau distillée:

Température	*t*
15°,50 — 16°,50	1' 12" — 1' 10" 1/5"
16°,50 — 17°,50	1' 10" 1/5" — 1' 8" 1/5"
17°,50 — 18°,50	1' 8" 1/5" — 1' 6" 4/5"
18°,50 — 19°,50	1' 6" 1/5" — 1' 4" 1/5"
19°,50 — 20°,26	1' 4" 1/5" — 1' 3" 2/5".

Eau de mer:

15°,50 — 16°,50	1' 15" 1/5" — 1' 13"
16°,50 — 17°,50	1' 13" — 1' 11"
17°,50 — 18°,50	1' 11" — 1' 10" 4/5"
18°,50 — 19°,50	1' 10" 4/5" — 1' 8" 3/5"
19°,50 — 20°,38	1' 8" 3/5" — 1' 6" 1/5".

CONCLUSIONS.

Recueillons maintenant, dans les deux Tableaux suivants, les données numériques obtenues.

Dans le Tableau I, les valeurs de *t* sont disposées suivant la classification zoologique des animaux dont j'ai examiné le sérum.

Dans le Tableau II, après avoir fait les moyennes des valeurs *t* pour chaque animal ou classe d'animaux, en négligeant les fractions de seconde, j'ai écrit les valeurs de *t* par ordre croissant.

TABLEAU I.

Animaux	Température	*t*
Cereactis aurantiaca	19°,58 C	1′ 9″
Sipunculus nudus	20°,6	1′ 9″-1′ 9″ $^{2}/_{5}$″
	18°,50	1′ 11″ $^{1}/_{5}$″
Astropecten aurantiacus	19°,80	1′ 12″ $^{2}/_{5}$″
	16°,46	1′ 15″
	15°,74	1′ 15″
	15°,74	1′ 15″
	16°,60	1′ 13″
Asterias glacialis	17°,00	1′ 13″ $^{2}/_{5}$″
Sphaerechinus granularis	17°,30	1′ 13″
Holothuria Poli	15°,28-15°,32	1′ 17″ $^{2}/_{5}$″
	15°,40	1′ 16″ $^{3}/_{5}$″
	17°,04	1′ 12″
	17°,68	1′ 13″
	19°,30	1′ 11″
	20°,14-20°,20	1′ 8″
	18°,48	1′ 10″
Aplysia limacina	19°,54	1′ 11″
	19°,88	1′ 12″
	19°,90	1′ 11″
	19°,90	1′ 10″ $^{3}/_{5}$″
	17°,10	1′ 14″ $^{2}/_{5}$″
Aplysia limacina	19°,34	1′ 15″
Aplysia depilans	20°,34	1′ 10″

TAB. I (*suite*).

Animaux	Température	t
Pleurobranchus Meckeli	16°,10 C	1' 13" 4/5"
Octopus vulgaris	17°,10	3' 39" 4/5"
	16°,38-16°,50	3' 46" 3/5"
Eledone moschata	18°,04-18°,26	2' 56"
	16°,65	3' 16"
Homarus vulgaris	20°,10-20°,12	1' 27" 3/5" (*a*)
Maja verrucosa	17°,34-17°,36	1' 41" 3/5"
Maja squinado	17°,91	1' 34" 1/5"
	18°,04	1' 29"
	16°,38	1' 32" 3/5"
Scyllium stellare	16°,94-17°,00	4' 8" (*b*)
	17°,14	1' 58" 1/5"
	17°,14	1' 54" 1/5"
	17°,18	1' 38" 1/5"
	17°,84	1' 51"
	16°,56	2' 21" 1/5"
Torpedo ocellata et *T. marmorata* .	16°,60-16°,66	2' 8"
Conger vulgaris	17°,62-17°,64	1' 41" 1/5"
Rana esculenta	15°,80-15°,84	1' 32" 3/5"
Anas domestica	16°,82	1' 24" 1/5"
	17°,34	1' 28" 2/5"
Gallus domesticus	18°,74	1' 32"
	16°,38	1' 38"
Lepus cuniculus	20°,36	1' 26" 4/5"
	15°,66-15°,68	1' 40" 1/5"
Ovis aries (agneau)	16°,60	1' 36" 3/5"
Bos taurus	17°,16-17°,26	1' 59" 1/5"
Bubalus buffelus	16°,50	2' 46" 4/5"
Sus domesticus	16°,60	2' 10" 2/5"
Canis familiaris	15°,72-15°,80	1' 58" 2/5"
	18°,60-18°,62	1' 47"
	18°,60	1' 54" 2/5"
	15°,74	1' 58" 1/5"

TABLEAU II.

Animaux	t
Cereactis aurantiaca	1′ 9″
Sipunculus nudus	1′ 10″
Aplysiae	1′ 12″
Asterias glacialis	1′ 13″
Holothuriae	1′ 13″
Astropecten aurantiacus	1′ 14″
Aves	1′ 30″
Rana esculenta	1′ 32″
Lepus cuniculus	1′ 33″
Crustacea	1′ 33″
Ovis (agneau)	1′ 36″
Conger vulgaris	1′ 41″
Canis familiaris	1′ 54″
Sélaciens	1′ 57″
Bos taurus	1′ 59″
Sus domesticus	2′ 10″
Bubalus buffelus	2′ 46″
Céphalopodes	3′ 40″

De ces tableaux, il résulte que:

1) Si l'on faisait une classification des animaux marins et des animaux terrestres suivant l'ordre croissant des valeurs du temps d'écoulement de leur sang (respectivement, du liquide cavitaire), cette classification ne correspondrait nullement à la classification zoologique ordinaire; ce qui démontre que la viscosité du plasma sanguin n'est pas en étroite dépendance du degré d'organisation des animaux.

2) La viscosité du liquide cavitaire des Invertébrés marins,

depuis les Cœlentérés jusqu'aux Mollusques Gastéropodes inclusivement, diffère peu de celle de l'eau de mer, bien qu'étant toujours un peu supérieure.

3) Parmi les Mollusques, les Céphalopodes se distinguent, non seulement des autres Mollusques, mais aussi de tous les autres animaux Invertébrés et Vertébrés, en ce que leur sang présente la viscosité la plus grande que j'aie trouvée jusqu'à présent (le *maximum* de *temps d'écoulement*).

4) Dans le Tableau II, des animaux de l'espèce la plus diverse: Oiseaux, Grenouilles, Crustacés, Poissons, Mammifères, occupent une position intermédiaire pour ce qui concerne le temps d'écoulement.

Les Oiseaux et les Amphibies, spécialement, présentent un sérum de sang relativement peu visqueux; puis viennent, par ordre croissant de viscosité, les Crustacés, les Poissons, les Mammifères.

Un fait singulier, c'est que, parmi les Mammifères, les Lapins et les Agneaux ont un sérum dont le temps d'écoulement est moindre que celui du sérum des autres Mammifères (moindre aussi que celui du sérum des Poissons).

Les Mammifères dont le sérum présente le plus long temps d'écoulement sont le Bœuf et le Buffle (peut-être aussi le Chat). Le sérum de Chien a une viscosité intermédiaire entre celle du sérum de sang de Lapin et d'Agneau et celle du sérum de sang de Bœuf, de Porc et de Buffle.

Toutefois, si on excepte le Porc et le Buffle, tous les autres animaux compris dans ce groupe intermédiaire présentent un sérum dont le temps d'écoulement varie continuellement, c'est-à-dire, sans sauts dignes de remarque, de 1′ 30″ à 1′ 59″.

5) Le premier saut de viscosité, parmi les animaux marins (les Céphalopodes, comme je l'ai dit, constituent une exception), est donné par le sérum de sang des Crustacés (1′ 33″), qui suit de près le sérum de sang des Poissons, celui des Téléostéens étant moins visqueux (1′ 41″) que celui des Sélaciens.

Mais, précisément chez les Sélaciens et chez les Crustacés — ces animaux ayant un plasma sanguin dont la coagulation a lieu à des périodes successives, ou plutôt en un temps plus ou moins long (contrairement à ce qui a lieu pour le sang de tous les autres animaux, dont la coagulation s'accomplit d'une manière définitive en quelques minutes) — il est difficile de saisir le moment où la coagulation est complète, c'est-à-dire le moment où l'on se trouve en présence d'un *sérum*, et non d'un plasma plus ou moins dépouillé de fibrine.

6) Les expériences faites sur le plasma sanguin de ces animaux (spécialement de *Homarus*) ont démontré que le processus de la coagulation enzymatique de ce plasma s'accompagne d'une augmentation continue de la viscosité.

7) Les expériences dans lesquelles, au moyen de la congélation du sérum et de son lent dégel successif, fut déterminée une différence de concentration des colloïdes du sérum, démontrèrent que la couche inférieure, plus concentrée, a une viscosité de beaucoup plus grande que celle de la couche supérieure, moins concentrée; c'est-à-dire que, comme on pouvait le prévoir, la viscosité du sérum augmente avec l'accroissement de la concentration des colloïdes (séroprotéines).

Les déterminations d'azote protéïque faites dans les échantillons pris des diverses couches nous disent (comme on le verra dans la Note suivante) que, réellement, la viscosité plus grande coïncide avec le contenu plus abondant du sérum (le même sérum) en azote protéïque.

8) Cette relation (approximative) entre la viscosité et la concentration colloïdale du sérum du sang étant établie, on serait induit à l'étendre à tous les autres liquides examinés. La question pourrait être posée comme il suit: les différences de viscosité (temps d'écoulement) observées dans le sérum (respectivement, dans le liquide cavitaire) des divers animaux examinés dépendent-elles des différences dans le contenu de ces liquides en colloïdes (protéines)?

J'ai cherché à donner la réponse à cette question, en procédant à des recherches qui seront rapportées dans la Note suivante.

Influence de la température ambiante sur le diabète phlorizinique (1)

par le Dr L. LATTES.

(Institut de Pathologie générale de l'Université de Turin).

La question de savoir si les variations de la température ambiante peuvent influer sur l'intensité de la glycosurie chez les animaux diabétiques a été prise en considération pour la première fois par Lüthje (2). Cet auteur, en expérimentant sur des chiens privés du pancréas, a conclu qu'il existe un rapport étroit entre les variations de la température ambiante et la glycosurie, dans le sens que, plus la température est basse, plus la glycosurie devient considérable, et *vice versa*; que, en outre, l'élimination de l'azote étant peu variée, le rapport D : N est grand au froid, petit, au contraire, à la chaleur. L'interprétation donnée par Lüthje à ces faits, c'est qu'il s'agit d'un processus de régulation chimique de la chaleur animale, en vertu duquel on a, au froid, la production d'une quantité plus grande de sucre, dont une partie est éliminée par l'organisme diabétique.

Mais, peu après, Allard (3) ayant répété les expériences de Lüthje, crut devoir exclure l'influence de la température sur la glycosurie des chiens complètement privés du pancréas. Il obtint, au contraire, des résultats tout à fait concordants avec ceux de Lüthje chez un chien rendu glycosurique au moyen de l'extirpation partielle du pancréas.

Lüthje (4), revenant sur la question avec de nouvelles expériences, ne put que confirmer les résultats obtenus précédemment, ne parvenant pas à se trouver d'accord avec Allard relativement

---

(1) *Giornale della R. Accad. Med. di Torino*, vol. XIV, fasc. 3-5, 1908, et *Archivio per le Scienze mediche*, fasc. 3-4, 1908.

(2) Lüthje H., *XXII Kongress f. innere Medizin*, Wiesbaden, 1905.

(3) Allard, *Münch. med. Woch.*, 1906, p. 1739.

(4) *XXIV Kongress f. innere Medizin* (*Münch. med. Woch.*, 1907, p. 955).



au fait observé par cet auteur chez le chien partiellement privé du pancréas. Dans la discussion qui eut lieu à ce propos, les deux opinions opposées se manifestèrent encore, s'appuyant même sur des considérations cliniques. En effet, v. Noorden rapporta que, suivant son expérience, quand des malades de diabète se rendent, de zones tempérées, dans des pays tropicaux, ils deviennent capables de tolérer des quantités beaucoup plus grandes d'hydrates de carbone.

Embden observa également que les chiens sur lesquels il expérimentait éliminaient beaucoup plus de sucre quand on les tenait au froid plutôt qu'à la chaleur. Minkowski et Falta, au contraire, rapportent qu'ils n'ont jamais pu observer aucune influence de la température sur les chiens privés du pancréas ni sur les malades de diabète.

Dernièrement, Mohr (1), en répétant ces expériences, obtint des résultats absolument différents de ceux de Lüthje. En outre, il montra que, alors même que les résultats de ce dernier pourraient s'appliquer à tous les cas, l'interprétation qu'il a donnée ne pourrait pas être acceptée sans réserve. Et, bien que les recherches de Embden, de Lüthje et de Liefmann (2) aient démontré que, chez les chiens normaux, le contenu en sucre du sang augmente au froid et diminue, au contraire, à la chaleur, Mohr estime que ces résultats ne peuvent s'appliquer sans autre aux chiens diabétiques, et il démontre que l'élimination plus grande du sucre n'est pas toujours un signe certain d'une production plus grande. Pour résoudre cette question il faut, suivant Mohr, non seulement l'examen du contenu en sucre dans le sang des diabétiques, mais encore l'étude particularisée de leur échange gazeux.

En présence de ces divergences il m'a semblé intéressant de rechercher s'il existe des rapports entre la glycosurie phlorizinique et les variations de la température ambiante, et quels sont ces rapports; car, sur cette question, les deux expériences contradictoires de Brasch (3) n'ont apporté aucune lumière. En outre, profitant du matériel d'expérience dont je disposais, j'ai étendu mes recherches à l'élimination des corps acétoniques.

Dans mes expériences, j'ai suivi cette méthode:

Chaque jour, à la même heure, l'urine était extraite avec soin

(1) Mohr, *Zeitschrift f. exp. Path. u. Therap.*, vol. IV, p. 910.

(2) Embden, Lüthje, Liefmann, *Hofmeister's Beiträge*, vol. X.

(3) Brasch, *Münch. Med. Wochenschr.*, 1906, p. 805.

au moyen du cathétérisme. Les chiennes étaient préparées avec la plastique vulvaire. La détermination de l'azote était faite suivant Kjeldahl, avec deux échantillons; celle de la glycose, polarimétriquement; celle de l'acétone, suivant Messinger-Huppert; celle de l'acide β oxybutyrique, suivant Magnus-Levy avec extracteur automatique à éther.

Les expériences furent faites aux mois de février et de mars 1908: c'est pourquoi, pour obtenir de fortes différences de température, on n'eut qu' à transporter les chiens d'un milieu exposé au levant, et chauffé, dans un autre milieu exposé au couchant et non chauffé.

Expérience I.

Chien mâle, du poids de Kg. 7. — Il reste trois jours à jeun. A partir du quatrième jour, on injecte chaque jour 1 gr. de phlorizine dissoute dans l'alcool à 50 %, tandis que le jeûne continue. Les jours de chaleur, la température variait entre 18° et 20°, les jours de froid, entre 1° et 8°.

Jours	Température	N. gr.	Glycose gr.	Acétone mgr.	Acide β oxybutyrique	D : N
4	chaud	5,66	14,40	—	—	2,55
5	»	7,53	20,15	7,54	—	2,67
6	»	8,60	20,31	17,40	—	2,37
7	»	8,01	18,19	32,36	0,0848	2,27
8	froid	7,77	22,59	72,94	0,6679	2,94
9	chaud	7,65	21,42	21,60	0,4963	2,80
10	froid	7,45	22,23	40,19	0,6285	2,99
11	chaud	6,05	15,52	16,70	0,6100	2,56

Expérience II.

Chienne du poids de Kg. 6. — Elle reste 3 jours à jeun. A partir du quatrième jour, on injecte sous la peau gr. 0,5 de phlorizine dissoute dans du carbonate sodique, tandis que le jeûne continue. Les jours

de chaleur, la température variait de 17° à 20°, les jours de froid, de 4 à 10°. Le onzième jour, sans cause appréciable, l'animal meurt spontanément.

Jours	Température	N. gr.	Glycose gr.	Acétone mgr.	D : N
4	froid	5,60	15,39	8,7	2,74
5	»	5,42	11,67	20,3	2,15
6	»	4,62	10,14	23,2	2,19
7	chaud	4,01	6,3	30,2	1,57
8	froid	3,40	9,6	54,3	2,82
9	chaud	3,30	6,4	61,1	1,92
10	froid	—	—	20,5	—

Expérience III.

Chienne du poids de Kg. 5,50. — Elle est traitée de la même manière que dans l'expérience II. Les variations de température sont également les mêmes. Après le neuvième jour, on interrompt l'expérience. L'animal présente un petit abcès sur le point d'injection; nourri, il guérit très bien et rapidement.

Jours	Température	N gr.	Glycose gr.	Acétone mgr.	Acide β oxybutyrique	D : N
4	chaud	3,42	7,29	14,8	—	2,13
5	»	3,60	7,82	41,7	0,693	2.17
6	froid	3,66	11,42	146,8	0,7612	3,12
7	chaud	3,77	5,88	213,7	1,648	1,55
8	froid	3,14	8,60	83,5	1,0365	2,73
9	chaud	2,47	4,96	65,5	0,7706	2,0

Cours de la glycosurie. — Des tableaux rapportés, il résulte que, chez les chiens empoisonnés avec la phlorizine, les oscillations de la glycosurie en relation avec les variations de température se comportent comme celles qui ont été observées par Lüthje chez les chiens privés du pancréas. En effet, dans tous les cas, les animaux, en passant d'une température élevée à une température basse, ont éliminé des quantités de sucre notablement plus grandes, avec une augmentation même de 50 %. Cette augmentation est d'autant plus notable que, notoirement, la glycosurie des animaux à jeun et empoisonnés avec la phlorizine a une tendance (parfois seulement après les premiers jours) à diminuer progressivement jusqu'à devenir presque constante. On doit donc, dans ces cas, attribuer l'augmentation observée à l'unique circonstance qui a varié, c'est-à-dire à l'abaissement de la température. D'autre part, quand on portait les animaux du milieu froid au milieu chauffé, la quantité de sucre éliminée diminuait notablement. Cette diminution, par elle-même, n'est pas démonstrative pour ce qui regarde l'influence de la température, puisque, comme il a été dit, l'élimination du sucre tend, avec le temps, à diminuer spontanément. Mais, en reportant l'animal au froid le jour suivant, on voyait de nouveau la glycosurie augmenter, puis diminuer nouvellement dans un autre jour de chaleur; de manière que la courbe de l'élimination du sucre subissait des oscillations correspondant entièrement à celles de la température, bien que la tendance à l'abaissement progressif ne fût pas modifiée dans son ensemble.

Si nous considérons ensuite le rapport D : N, nous voyons que, conformément aux données de Lüthje, il est toujours élevé les jours de froid, tandis qu'il s'abaisse notablement les jours de chaleur. Cela doit être attribué au fait que l'élimination de l'azote ne subit pas de notables oscillations en rapport avec les variations de température.

Cours de l'acétonurie. — Il est intéressant, avant tout, d'observer que l'élimination des corps acétoniques a été relativement d'autant plus grande que la glycosurie était moins accentuée. Quant à l'influence des variations de température sur l'acétonurie, il résulte qu'elle s'est montrée inconstante. En effet, dans l'expérience I, on voit clairement que l'acétonurie subit des oscillations notables, correspondant à celles de la température, et précisément dans le sens que, les jours de froid, elle augmente beaucoup, tandis qu'elle diminue les jours de chaleur. Ces oscillations sont

évidentes aussi bien dans l'élimination de l'acétone que dans celle de l'acide β oxybutyrique, puisqu'elles ont toutes deux un cours parallèle.

Dans les deux autres cas, au contraire, on ne peut rencontrer aucune concordance entre la température et l'acétonurie.

Dans l'ensemble, par conséquent, tandis que se révèle la possibilité d'une influence des variations de température sur l'élimination des corps acétoniques, d'autre part il résulte avec évidence que cette influence est inconstante et qu'elle ne peut se manifester que dans des cas particuliers.

Un autre fait notable, c'est que l'élimination de l'acétone, après avoir augmenté pendant quelques jours, décroît ensuite rapidement, aussi bien dans le cas où il y eut des oscillations que dans les deux autres. Ce phénomène fut observé aussi bien chez le chien N° 2, qui mourut spontanément, et chez le chien N° 1, qui fut sacrifié, dans un état grave, immédiatement après que l'expérience fut terminée, que chez le chien N° 3, qui, soustrait à l'action de la phlorizine et nourri, se rétablit complètement. Il me semble donc raisonnable de penser que la diminution citée n'est pas un simple phénomène de la mort imminente de l'animal. D'un autre côté, je ne puis mettre en rapport cette diminution avec les oscillations de la température, parce que, de tableaux de Marum (1), relatifs à des expériences d'empoisonnement phlorizinique sans variations de la température du milieu, il résulte que l'acétonurie a un cours analogue à celui que j'ai observé. Quoi qu'il en soit, je ne me sens pas autorisé à déclarer normal, pour l'empoisonnement phlorizinique, le cours mentionné, parce qu'il ne résulte pas d'autres expériences des différents auteurs. Néanmoins il m'a semblé opportun de constater la diminution spontanée de l'acétonurie, en considération du fait que quelques auteurs, comme par exemple Baer et Blum (2), ont observé des diminutions semblables à la suite de l'introduction de substances chimiques particulières, auxquelles ces auteurs n'hésitaient pas à attribuer une action inhibitrice sur l'élimination des corps acétoniques.

Des expériences qui viennent d'être exposées, il résulte que :

1° L'augmentation et la diminution de la glycosurie consécutive à l'empoisonnement phlorizinique sont en rapport avec

(1) Marum, *Hofmeister's Beiträge*, vol. X.
(2) Baer et Blum, *Hofmeister's Beiträge*, vol. X.

l'abaissement et respectivement avec l'élévation de la température ambiante.

2° Un rapport analogue ne peut être établi comme constant, relativement à l'élimination des corps acétoniques.

3° Les chiens étudiés se comportèrent diversement relativement au degré de la glycosurie et de l'acétonurie, en rapport avec la quantité de la phlorizine introduite.

4° Plus la glycosurie fut forte, moins, relativement, l'acétonurie fut marquée.

5° Plus la glycosurie et, respectivement, l'acétonurie furent fortes, moins les oscillations de l'une et de l'autre furent grandes en rapport avec les variations de température; et même, dans les deux cas d'acétonurie plus forte, les oscillations firent complètement défaut.

Il est impossible, pour le moment, de donner l'explication du divers mode de se comporter des différents animaux. Je me bornerai donc à faire observer que des conditions individuelles inconnues peuvent, chez les chiens empoisonnés avec de la phlorizine, d'un côté, faire prévaloir la glycosurie sur l'acétonurie ou *vice versa*, et, de l'autre, modifier le mode de réagir de l' animal aux variations de température.

La variabilité de ces conditions pourrait contribuer à expliquer les discordances qui se sont manifestées relativement à l'influence de la température sur des organismes diabétiques.

NOTE.

Depuis la publication de ce travail, d'autres recherches ont paru sur la même question.

R. Kohler (1) a étudié l' influence de la température sur des chiens et des lapins empoisonnés par la phlorizine ou par l'adrénaline. Dans certains cas, il a pu constater l'influence indiquée par Lüthje; dans d'autres, au contraire, aucune influence n'était visible, et il s'en est même parfois manifesté une tout à fait opposée.

(1) R. Kohler (*Zeitschr. f. Klin. Medizin*, Bd. LXV, 1908, p. 353).

Graham Lusk (1), bien que l'influence de la température dans le sens de Lûthje apparaisse clairement dans son tableau n. 1, nie que " la production plus grande de chaleur nécessaire pour l'adaptation au froid extérieur ait un effet sur la production du sucre " chez l'animal à jeun et empoisonné par la phlorizine, sauf lorsque du glycogène peut être transformé en dextrose.

Allard (2) a répété ses propres expériences sur les chiens partiellement ou totalement dépancréatisés, et il confirme qu'il n'a pu trouver que chez les premiers l'influence de la température dans le sens de Lûthje. Il pense que cela tient à l'intensité moindre de la glycosurie chez les chiens partiellement dépancréatisés; ce qui s'accorderait bien avec ce que j'ai pu moi-même observer (voir conclusion n. 5).

Contribution à l'étude de la circulation du calcium (3).

Recherches du Prof. E. CAVAZZANI.

(Institut de Physiologie de l'Université de Ferrare).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Les recherches de Tobler, d'Heidelberg, sur l'échange de la chaux sous une forme morbide particulière, appelée par lui *calcariurie* (4), celles de Boeckelmann et de Staal, d'Utrecht, sur la même question (5), et les recherches analogues de Grandis, sur

(1) Graham Lusk (*Amer. Journ. of Physiology*, vol. XXII, 1908, p. 163).
(2) Allard (*Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1908, n. 59, p. 111).
(3) *Atti dell'Accad. Med.-Chir. e di Sc. Nat. di Ferrara*, 1907-1908.
(4) L. Tobler, *Phosphaturie und Calcariurie* (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm*, LII, p. 146).
(5) W. A. Boeckelmann et J. Ph. Staal, *Zur Kenntniss der Kalkausscheidung im Harn.* (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, LVI, p. 2(0)).

la composition chimique des cartilages (1), suffisent, à elles seules, à démontrer l'intérêt pratique et théorique d'une étude qui se propose de connaître les formes sous lesquelles le calcium circule dans l'organisme.

Tobler a déterminé les quantités de calcium et de phosphore émises journellement, avec les urines, par trois personnes qui présentaient les symptômes morbides de la phosphaturie; il a comparé les chiffres obtenus avec ceux qu'avaient donnés des analyses faites avec les mêmes méthodes, et en même temps, chez une personne saine, du même âge, et tenue au même régime diététique.

Il est résulté que les personnes malades émettaient, dans les 24 heures, une quantité de phosphore (calculé comme $P_2 O_5$) à peu près égale à celle qui était émise par le contrôle, tandis que la quantité du calcium (calculé comme CaO) qu'elles émettaient était de beaucoup supérieure, s'élevant même jusqu'au quadruple de la quantité normale.

D'après ces données, Tobler a pensé avec raison qu'on ne devait pas parler de phosphaturie, mais plutôt de calcariurie. Il a observé, en outre, que l'élimination du calcium n'était pas uniforme dans la journée, mais qu'elle avait des oscillations en plus ou en moins. Il en était de même pour l'élimination du phosphore; cependant les oscillations des deux éléments ne se couvraient pas, et même, presque toujours, quand l'élimination du calcium était plus grande, celle du phosphore se trouvait en diminution, et *vice versa*.

D'après ce fait, qui avait déjà été observé aussi par Strauss (2), l'auteur a pensé, que la chaux n'abandonnait pas l'organisme liée à l'acide phosphorique.

Il n'a cependant pas étudié de quelle autre manière avait lieu son passage dans les urines. Il s'est borné à constater que, parfois, l'adjonction d'un acide aux urines de ses malades donnait de l'effervescence; et, se rappelant les analyses de Soetbeer, il s'est montré enclin à admettre que le calcium sortait par les reins, accompagné de l'acide carbonique.

Boeckelmann et Staal, dans le Laboratoire de l'Hôpital de St. André à Utrecht, ont exécuté d'autres recherches sur une femme qui présentait des symptômes morbides semblables à ceux

---

(1) V. Grandis et C. Mainini, *Etudes sur les phénomènes chimiques qui ont lieu dans le cartilage épiphysaire durant la période de l'accroissement de l'os* (*Arch. ital. de Biol*, t. XXXVIII, p. 143).

(2) Strauss, *Ueber die Einwirkung des kohlensäuren Kalkes auf den menschlichen Stoffwechsel* (*Zeitsch. f. Klin. Med.*, XXXI, p. 493, 1907).

des malades de Tobler. Ils se sont proposé d'étudier l'élimination du calcium et du phosphore sous des régimes diététiques tantôt mixtes, tantôt riches et tantôt pauvres de calcium. Parmi les faits qu'ils ont observés, il est intéressant de rappeler, ici, que les urines n'étaient pas toujours alcalines, mais souvent acides, alors même qu'elles contenaient de notables quantités de calcium; que, comme dans les cas de Tobler, les proportions du calcium étaient très supérieures à la proportion normale, tandis que celles de l'acide phosphorique oscillaient dans les limites régulières; et que, durant l'administration d'une diète riche de calcium organique, l'élimination du calcium par les urines devenait moindre, augmentant, au contraire, sous un régime pauvre de calcium organique.

Dans le travail, qui avait un objectif limité, ainsi qu'il a déjà été mentionné plus haut, Boeckelmann et Staal non plus n'ont pas affronté la question, très importante au point de vue physiopathologique, concernant l'état chimique du calcium dans les urines qu'ils ont analysées. Cependant la question venait, pour ainsi dire, se mettre d'elle-même en discussion, et cela pour diverses raisons: soit parce que, en l'absence d'une exacte correspondance, dans les urines, entre l'acide phosphorique et le calcium, le concept que le calcium n'était pas entièrement émis sous forme de combinaison phosphorique se trouvait confirmé; soit parce que, les urines riches de calcium étant manifestement acides, le concept que le calcium était émis en combinaison avec l'acide carbonique se trouvait infirmé; enfin parce que les résultats des recherches sur les oscillations du calcium dans les urines durant des régimes divers faisaient entrevoir une influence des substances organiques sur la circulation de cet élément.

L'explication suivant laquelle les phosphates terreux devraient circuler librement dans les humeurs et se déposer uniquement sur les points précis où l'os s'accroît, avait semblé un peu artificieuse à Grandis, lequel, en collaboration avec Mainini, voulait étudier le processus d'accroissement des os. Il lui semblait plus logique de penser que le phosphore et le calcium (et, avec celui-ci, le magnésium) arrivaient au cartilage par des voies diverses, et, en se rencontrant, formaient le phosphate, qui, vu son insolubilité, se fixerait dans les tissus.

Quelque temps auparavant, Liebermann avait exprimé la même opinion, à propos des origines du phosphate de chaux dans les os de l'embryon de poulet (1). Suivant cet auteur, ce phosphate ne

(1) L. Liebermann, *Embryochemische Untersuchungen* (*Arch. für die ges. Physiol.*, XLIII, p. 148).

serait pas préformé dans l'œuf du poulet, mais il irait en se constituant, pour ce qui concerne l'acide phosphorique, de la nucléine du jaune d'œuf; pour ce qui concerne la chaux, d'un albuminate de chaux de l'œuf.

Les recherches faites par Grandis avec une méthode microchimique sur les cartilages de fœtus et d'animaux jeunes d'espèces diverses, amenèrent à la constatation de plusieurs faits, mieux précisés pour le phosphore, moins pour le calcium.

Pour ce qui concerne le phosphore, Grandis arriva à la conclusion que, de molécules organiques complexes, qui concourent à la formation du karyoplasme et du cytoplasme des cellules cartilagineuses, se mettent peu à peu en liberté des composés de phosphore, qui ont une aptitude à réagir sur les composés du calcium. Ces composés de phosphore se reversent des cellules dans la substance fondamentale du cartilage, où aurait lieu la rencontre du phosphore avec le calcium, et l'on aurait la formation du phosphate de calcium insoluble. Le calcium proviendrait du plasma sanguin; mais, au modé et à la forme sous lesquels il laisserait les capillaires pour pénétrer dans les cartilages, Grandis n'a donné aucune indication.

Si, vraiment, ce n'était qu'en proximité des cellules cartilagineuses actives que le calcium trouvât l'acide phosphorique libre, ou un autre composé non complexe de phosphore qui pût entrer directement en réaction avec lui, on ne sentirait pas la nécessité de penser à l'existence d'états chimiques particuliers du calcium, aptes à empêcher la genèse de composés insolubles (comme le phosphore tricalcique) avant le point où celui-ci, en fonction physiologique, doit se déposer.

Mais Grandis lui-même, dans une série successive de recherches sur la constitution chimique des cartilages (1), reconnut d'autres faits, d'après lesquels, modifiant un peu ses premières vues, il admit que la couche active et la couche de calcification reçoivent du phosphore, en quantité non négligeable, également du sang. Et, dans d'autres recherches encore, faites sur les cartilages des petits enfants rachitiques, il n'a pas pu rencontrer de traces du processus cytolytique auquel serait due, dans les cartilages normaux, la mise en liberté du phosphore, provenant de molécules très complexes, et la fixation consécutive du calcium. Dans les cartilages

(1) V. GRANDIS et O. COPPELLO, *Études sur la composition chimique des cendres du cartilage en rapport avec les processus d'ossification* (*Arch. ital. de Biol.*, t. XXXVIII, p. 164).



des rachitiques, on a vu le calcium déposé très irrégulièrement çà et là dans la substance fondamentale, indépendamment de tout état d'évolution dans lequel se trouvaient les éléments cartilagineux.

Quelle est la cause de la précipitation du calcium et quelles sont les voies par lesquelles le phosphore, dans cet état pathologique, arrive aux cartilages? C'est ce qu'on ignore encore.

Vu le rapport qu'il a avec la pathologie et celui qu'il pourrait avoir avec la thérapie du rachitisme, le *quæsitum* de chimie physiologique concernant les formes sous lesquelles le calcium circule dans l'organisme se présente sous un second aspect non moins intéressant que celui que lui auraient conféré les résultats des recherches sur la calcariurie.

Je ne suis pas entré à dessein dans l'étude de cette question; j'y ai été amené indirectement pour avoir entrepris l'analyse de quelques phénomènes que j'avais rencontrés dans le cours d'autres recherches.

Les traités de physiologie et de chimie physiologique mentionnent la possibilité que, dans les urines, existe cette substance particulière qui a été découverte par Kossel dans les globules rouges du canard, et qui est désignée sous le nom d'histone.

Cela est affirmé d'après une observation faite par Kolisch et par Burian, en 1896, dans la clinique du prof. Neusser (1). Depuis lors, autant que je sache, aucun autre auteur n'a affirmé avoir trouvé l'histone dans les urines; quelques-uns, au contraire, comme Jolles (2), et récemment Polidoro Licci (3), y ont trouvé le nucléohistone.

L'urine analysée par Kolisch et Burian, préalablement déalbuminée, quand elle contenait de l'albumine, était traitée par de l'alcool; le précipité était recueilli sur le filtre, lavé avec de l'alcool bouillant, puis dissous dans de l'eau chaude. La solution refroidie était traitée par de l'acide chlorhydrique et laissée à elle-même pendant quelques heures, puis filtrée, et le liquide filtré était traité par de l'ammoniaque. Le précipité était recueilli sur le filtre, lavé longuement avec une solution ammoniacale et dissous dans de l'acide acétique. Dans la solution ainsi obtenue, on démontrait

(1) R. Kolisch et R. Burian, *Ueber die Eiweisskörper des leukämischen Harnes mit besonderer Berücksichtung des Histon* (*Zeitschr. f. Klin. Med.*, XXIX, p. 374).

(2) A. Jolles, *Ueber das Auftreten und den Nachweis von Nucleohiston im Harne* (*Ber. der Deut. Chem. Gesellsch.*, XXX, p. 172).

(3) P. Licci, *Nucleoistone nell'urina* (*Policlinico*, 1906).

l'histone au moyen de la coagulation par la chaleur et de la réaction du biurète.

Suivant toute probabilité, l'urine analysée par ces auteurs contenait un nucléohistone, duquel l'acide chlorhydrique séparait peu à peu l'histone.

On peut par conséquent affirmer que, dans les urines, le passage d'histone libre n'a pas encore été démontré.

Dans cet état de choses, il m'avait paru opportun de soumettre un grand nombre d'urines à une analyse ayant pour but de rechercher l'histone libre qui aurait pu s'y trouver, et, en tout cas, pour examiner plus minutieusement qu'on ne l'a fait jusqu'ici les caractères du nucléohistone et les conditions dans lesquelles s'effectue son passage du sang vers les voies urinaires. J'étais poussé à ces recherches par l'importance physiologique, de jour en jour mieux établie, des nucléohistones d'un côté, des histones et des protamines de l'autre; je pensais aussi à la question soulevée par C. Foà, sur la nature des histones, auxquels il refuse une individualité chimique physiologique, les considérant comme des produits artificiels par l'action de l'acide chlorhydrique sur les protéines (1), et je désirais me faire une opinion personnelle sur cette intéressante question.

Parmi un très grand nombre d'urines physiologiques et d'urines pathologiques, ces dernières recueillies avec l'aide de quelques médecins, j'ai rencontré deux fois une précipitation particulière, qui avait lieu par adjonction de soude, et une coagulation à la chaleur, qui survenait vers 60°. J'ai fait un grand nombre d'essais pour reconnaître les causes de ces phénomènes; l'exposé que j'en ai donné occupe un grand nombre de pages du travail original; je me borne, ici, à faire connaître que, d'après ces essais, il m'a semblé pouvoir arriver aux deux conclusions suivantes: *a)* on peut trouver, circulant dans l'organisme humain, du moins dans des conditions particulières de celui-ci, une substance qui, dans l'état actuel de nos connaissances, peut être considérée comme un histone, lequel s'est rendu indépendant du groupe prostétique; *b)* cette substance à une tendance à rencontrer des rapports physico-chimiques spéciaux avec les sels de calcium.

Mais ces conclusions auraient eu une valeur limitée, soit par rapport à la question de savoir si les histones sont une véritable individualité chimique physiologique, soit par rapport au pro-

(1) C. Foà, *Recherches sur les nucléoprotéides et sur leurs produits de scission* (*Arch. it. de Biol.*, t. XLI, p. 337).



blème de la circulation du calcium dans l'organisme. Avant tout, la substance en question avait été trouvée dans l'urine, c'est-à-dire à la sortie du corps; on ne pouvait exclure qu'elle se fût mise en liberté durant la circulation dans le rein et qu'elle eût rencontré dans l'urine de nouveaux rapports. En second lieu l'état des deux personnes auxquelles appartenaient les urines était très grave : toutes deux moururent en peu de temps avec les phénomènes d'une profonde cachexie ; il aurait donc été téméraire de penser à transporter les résultats obtenus dans le champ de la physiologie.

En comparant les caractères de la substance que j'ai isolée avec ceux des divers histones, il me sembla rencontrer une certaine ressemblance avec ceux qu'on attribue à la globine, illustrée par Schultz; je ne m'arrêterai pas aux détails. Après cela, en pensant que les échanges de la globine devraient être, sinon exclusifs, du moins plus intenses dans les organes hématopoétiques, et, entre autres, dans la moelle des os, je résolus de faire précisément des recherches sur cette dernière. Je m'y décidai, parce que quelques-unes de mes précédentes études sur l'albumose de Bence Jones (1) m'engageaient à m'occuper de la chimie de ce tissu.

J'ai recueilli la moelle des os longs du cheval et du veau; j'ai enlevé toutes les trabécules et les esquilles osseuses, j'ai trituré le reste avec de la poudre de verre, jusqu'à ce que j'eusse une bouillie homogène. J'ai versé lentement sur celle-ci une solution d'acide chlorhydrique à 1 °/₀₀, dans les proportions de 400-500 pour chaque 50-60 gr. de moelle.

J'ai laissé macérer à la température du milieu pendant deux ou trois heures, parfois aussi pendant une demi-heure seulement, puis j'ai filtré, ou bien sur le papier, ou bien sur un linge double et très serré. Dans le liquide filtré, j'ai répété les analyses que j'ai décrites pour les urines.

J'ai commencé par constater que le liquide filtré contenait une substance coagulable par la chaleur. La coagulation avait lieu vers 60°, se manifestant par un trouble du liquide, qui était d'abord très limpide; elle s'accentuait entre 70° et 75°, par la formation de flocons blancs menus, qui, au-dessus de 80°, s'unissaient en masses de plus gros volume. La coagulation avait lieu à condition que la réaction du liquide ne fût pas excessivement acide; elle se produisait cependant aussi quand l'acidité était telle qu'elle rougissait fortement le papier de tournesol bleu.

L'adjonction d'ammoniaque donnait lieu à la formation d'un

(1) E. Cavazzani, *Sulla tossicità dell'albumosa di Bence-Jones* (*Policlin.*, 1907).

précipité floconneux, très léger, soluble en excès; on avait aussi un précipité par l'adjonction d'une solution de soude caustique soluble en excès.

Je m'abstiens également de rapporter ici plusieurs autres expériences qui sont exposées dans le travail original. Je me borne à faire observer que les réactions ne se présentèrent pas avec la vélocité et l'intensité que l'on aurait pu attendre d'un matériel exclusivement organique; c'est pourquoi, ici encore, comme pour la substance isolée des urines, on soupçonna la présence d'un matériel inorganique; et l'incinération confirma cette hypothèse. Les cendres étaient exclusivement formées de sels de calcium et, en très petite partie, de magnésium.

Il convient de rappeler une autre propriété, que l'on a reconnue commune à la substance isolée de la moelle osseuse et à celle qui a été isolée des urines: je veux dire la propriété de précipiter, dans les solutions acides d'une certaine concentration, sous des formes spéciales de petits tubes, de sphérules, de membranes.

Les plus caractéristiques étaient les sphérules, qui apparaissaient distinctement constituées d'une membrane renfermant un noyau transparent, liquide. Si l'on disposait les choses de manière à faire couler, le long des parois, la solution acide dans une solution de soude caustique, on voyait se former un mince tube blanc, qui se prolongeait jusqu'au fond du récipient et, là, s'enroulait peu à peu, produisant des amas qui rappelaient exactement les amas de cire qu'on observe le long des bougies quand elles brûlent au vent.

Le précipité floconneux qui se formait quand on mêlait les solutions, non pas doucement, mais en agitant, présentait également un aspect cireux; c'est pourquoi, par brièveté, dans mes annotations de laboratoire, j'ai employé le terme de *Myélocéroïde* pour indiquer la substance spéciale obtenue de la moelle des os.

Les propriétés chimiques de la substance extraite de la moelle des os du cheval et du veau se montrèrent donc très semblables à celles de la substance isolée des urines humaines.

Si l'on avait à établir qu'il s'agit réellement d'un histone, les données dont j'ai parlé jusqu'à présent constitueraient la première preuve de l'existence d'un histone à l'état libre dans l'organisme animal (1).

(1) Il est bon de rappeler que la vitelline, elle aussi, est soluble dans les acides, spécialement dans l'acide chlorhydrique à un pour mille (Hammarsten, *Lehrb. der physiol. Chemie*, 1895, p. 368).



L'état libre doit être compris, naturellement, par rapport au noyau prostétique avec lequel, jusqu'à présent, les histones se sont trouvés associés; on doit faire des réserves pour ce qui peut concerner l'existence de rapports spéciaux avec le matériel inorganique. En effet, également pour la substance isolée de la moelle des os, les tentatives faites pour l'obtenir totalement privée de calcium ont été inutiles; C. Foà et M. Levi ont observé quelque chose d'analogue pour le nucléo-histone du foie (1).

Pour ce qui concerne la question générique des rapports entre le matériel protéique et le calcium ou les sels de calcium, nos connaissances sont très limitées. Nous savons seulement que la caséine du lait a été trouvée par G. Courant, dans ses recherches, en trois combinaisons diverses avec le calcium, de sorte qu'il a distingué les mono, bi et tricalciocaséines. Si nous nous en tenons au mémoire posthume de G. Lehmann, publié par les soins de Walther Hempel, la caséine devrait être considérée comme une combinaison double de caséinate de calcium et de phosphate calcique.

Le rapport entre la caséine et le calcium serait donc comme entre l'acide et la base.

On ne doit pas oublier l'opinion d'Hammarsten, que la caséine a une action spécifique dissolvante des phosphates de calcium; opinion combattue par Söldner, qui admettrait seulement que la solution d'un caséinate, par sa nature colloïdale, et non par propriété spécifique, peut empêcher la précipitation des phosphates de calcium.

Parmi d'autres substances organiques contenant le calcium, sans parler de la myosine, on doit rappeler ici celle qui forme les globoïdes de ce qu'on appelle les granules protéiniques des végétaux; sa composition chimique nous est connue principalement d'après les études de Pfeffer, qui aurait reconnu que les composants sont une substance organique, le phosphore et le calcium. De la substance en nature il n'est pas possible de retirer les cristaux de phosphate ammonico-magnésiaque, que l'on obtient facilement par le traitement des cendres; il est donc à supposer d'après cela que le phosphore se trouve en combinaison organique, et l'on ne sait rien sur le mode avec lequel le calcium y est lié.

Dans cet état de choses, l'analogie ne peut pas non plus nous servir de base pour formuler une hypothèse sur les faits relevés

---

(1) C. Foà et M. Levi, *L'action des nucléoprotéides et de leurs produits de scission sur la coagulation du sang* (*Arch. ital. de Biol.*, t. XLIII, p. 224).

dans ce mémoire, relativement aux rapports de la substance organique avec le calcium.

CONCLUSIONS.

a) Dans les urines humaines en conditions spéciales, il existe une substance qui coagule à 60° environ et qui est précipitable par l'ammoniaque et par d'autres alcalis; les caillots et le précipité sont solubles dans les acides très dilués;

b) la moelle des os du cheval et du veau contient une substance analogue, que l'on peut extraire en traitant la moelle triturée par des solutions d'acide chlorhydrique à un pour mille, à la température ordinaire et pendant un court espace de temps;

c) à la formation de ces substances concourent une partie organique et une partie inorganique: la première partie est une substance protéique ayant les caractères fondamentaux des histones, mais sur la nature de laquelle on fait encore des réserves; la seconde partie est du phospate de calcium mêlé à de petites quantités de magnésium.

On ne connaît pas les rapports qui existent entre ces deux parties, c'est-à-dire s'il s'agit d'une union par absorption ou bien d'une véritable et propre combinaison.

Durant la correction des épreuves, j'ai reçu des Drs I. Ville et E. Derrien de Montpellier, un mémoire ayant pour titre: *Sur un cas de protéinurie avec réaction de Bence-Jones*; ces auteurs ont rencontré dans les urines un corps protéique ayant les caractères des histones, et eux aussi ont observé sa ressemblance avec la globine. Dans leur mémoire, j'ai trouvé cité un travail de Krehl et Matthes, qui, à leur tour, auraient trouvé dans les urines pathologiques *ein histonähnliches Körper.*

Recherches sur les propriétés chimico-physiques de l'humeur aqueuse (1)

par le Dr **N. SCALINCI**, Libre-Docent d'Ophtalmologie.

(Institut de Physiologie expérimentale de l'Université de Naples).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

J'ai fait, dans l'Institut de Physiologie expérimentale de Naples, des recherches sur les propriétés chimico-physiques de l'humeur aqueuse (chien), coordonnées à l'étude de la nature et du mécanisme de production de cette humeur, recherches qui apportent une contribution notable à la solution de ces problèmes. Elles concernent la *concentration moléculaire*, la *conductibilité électrique* et la *viscosité* du liquide endoculaire (2).

J'ai étudié avant tout ces propriétés dans l'humeur aqueuse normale, que j'ai extraite de la chambre antérieure de l'animal vivant, au moyen d'une seringue Pravaz-Lüer, et j'ai trouvé qu'elle a $\Delta = 0°,633$, c'est-à-dire supérieur non seulement à celui du sérum de sang du même animal (0°,590-0°,615), mais encore à celui de la lymphe (0°,625); une conductibilité électrique de beaucoup supérieure à celle du sérum du sang ($K_{37°} = 173 \times 10^{-4}$), et une viscosité, déduite du temps d'écoulement, très inférieure à celle du sérum et peu différente de celle de l'eau bidistillée ($t = 1' 51'' {}^{2}/_{3}$; eau $t = 1' 46'' {}^{2}/_{5}$).

Ces valeurs sont constantes chez les différents individus, et ne changent pas dans les diverses conditions physiologiques de l'animal (âge, jeûne, alimentation abondante, gestation, suite de par-

(1) *Archiv für Augenheilk.*, vol. LVII, p. 214-255, 1907 (Avec une planche lithographique).

(2) En dehors des déterminations cryoscopiques de divers physiologistes sur le liquide endoculaire des animaux de boucherie, il n'existe que celles de Bottazzi et Sturchio, sur la résistance électrique de ce liquide (1905), et celles de Cavazzani sur sa viscosité (1906).

turition, etc.), comme j'ai pu le voir dans une autre série de recherches.

L'humeur aqueuse normale, qui, bien extraite la première fois de l'œil, ne coagule pas spontanément, comme on le sait, a donc un très faible contenu protéique, comme l'attestent sa conductibilité électrique élevée et sa viscosité, peu différente de celle de l'eau bidistillée. Pour ce motif, et à cause de son contenu salin élevé, l'humeur aqueuse s'éloigne beaucoup de la lymphe, avec laquelle, jusqu'à présent, elle a été confondue; on peut la considérer comme une très faible solution de sels, spécialement de $NaCl$ (0,7 ‰). Son contenu protéique, jusqu'à présent, a été désigné improprement comme albuminoïde, mais nous savons peu de chose sur la véritable nature des substances protéiques qui y sont contenues; et, comme Cavazzani a étudié récemment un corps qui aurait les caractères des mucines, il est bien probable que le contenu protéique doit se rapporter à un glyco-protéide de ce genre.

Le liquide endoculaire que l'on retire après avoir vidé une première fois la chambre antérieure est bien différent: il coagule comme le sang, et déjà les plus anciens observateurs avaient reconnu qu'il est chargé de fibrine et qu'il a un poids spécifique plus élevé que celui de l'humeur ordinaire; c'est pourquoi ils pensèrent qu'il existe deux variétés d'humeur aqueuse — l'humeur ordinaire, ou non fibrineuse, et l'humeur fibrineuse, ou neuro-paralytique — qui auraient une provenance diverse. J'ai examiné ce liquide pris, une fois, une heure après qu'on avait déjà vidé la chambre antérieure, une autre fois deux heures après, et j'ai trouvé qu'il présente une augmentation de la viscosité (le *t* se rapproche de celui du sérum) et une diminution notable de la conductibilité électrique, ce qui révèle, dans ce liquide, une augmentation notable des substances protéiques. Ces faits, ajoutés à celui, déjà connu, de la coagulation spontanée, disent clairement qu'il ne s'agit pas d'humeur acqueuse, mais d'un liquide qui ne mérite plus ce nom, parce qu'il n'est, en grande partie, que du plasma sanguin sorti hors des capillaires et traversant librement la barrière éphithéliale, altérée par le fait que, en vidant la chambre antérieure, on a provoqué un brusque défaut d'équilibre entre la pression endoculaire et la pression vasculaire.

On ne peut dire avec certitude en combien de temps, après une première extraction, le liquide endoculaire recouvre ses propriétés chimico-physiques normales; en moyenne elles redeviennent normales au bout de 48 heures, s'il n'y a pas eu d'incidents opératoires.

Le liquide endoculaire de 2e extraction n'est donc pas de l'humeur aqueuse pure, mais un liquide qui, par ses propriétés physico-chimiques, se rapproche du plasma sanguin; conséquemment, les recherches qui ont eu la prétention d'étudier la rapidité du rétablissement de la chambre antérieure et la vélocité du passage de substances, à chambre intègre et à chambre vide, sont mal fondées, puisque, dans ce cas, ce qui remplit la chambre n'est pas de l'humeur aqueuse, ou, du moins, n'est pas de l'humeur aqueuse pure.

Dans une autre série de recherches, j'ai étudié comment se comportent les propriétés chimico-physiques de l'humeur aqueuse à la suite des injections endoveineuses hypertoniques et hypotoniques de NaCl, et je suis arrivé aux conclusions suivantes: que les premières, aussi bien que les secondes, modifient la pression osmotique et la conductibilité électrique de l'humeur aqueuse, les injections hypertoniques d'une manière plus importante que les injections hypotoniques; en outre, que l'épithélium ciliaire, lequel semble destiné à sécréter des sels vers la cavité oculaire, le fait en dépendance de la pression osmotique partielle du NaCl dans le sang, c'est-à-dire indépendamment de la concentration osmotique totale du plasma sanguin. Ces faits ne s'opposent nullement au concept de sécrétion, puisqu'on les constate aussi pour des liquides de nature éminemment sécrétive, comme la salive (Jappelli).

J'ai recherché ensuite si la stimulation électrique des nerfs vasculaires de l'œil a une influence directe sur la production de l'humeur aqueuse. J'ai stimulé en premier lieu les rameaux carotidiens du sympathique cervical, d'abord d'un côté, ensuite de l'autre, aspirant chaque fois l'humeur aqueuse immédiatement après la stimulation. Elle a présenté de très légères modifications dans son contenu protéique, et les valeurs des déterminations de K et de t ressemblent beaucoup à celles qui ont été obtenues pour l'humeur aqueuse après des instillations d'adrénaline.

Une autre fois, j'ai stimulé la racine longue sensitive du ganglion ophtalmique, mais l'humeur aqueuse, extraite immédiatement après, n'a montré aucune modification sensible, ni dans la valeur de Δ, ni dans celle de K (vu la petite quantité du liquide, il ne fut pas possible de déterminer celle de t).

Dans les deux expériences, chose très importante à observer, l'humeur aqueuse extraite ne montra pas de coagulation spontanée.

En conséquence, on doit affirmer que la stimulation de ces nerfs n'influence en aucune manière la production originaire du liquide

endoculaire, et que la légère modification apportée dans son contenu protéique doit être attribuée au trouble vaso-moteur produit dans les tissus oculaires de la portion uvéale antérieure. Et, en se rappelant la récente recherche de M. Landolt (ablation du ganglion ciliaire sans perturbation dans la production de l'humeur aqueuse), on doit conclure qu'il ne semble pas qu'il existe un mécanisme nerveux pour la production de ce liquide.

Comme les partisans de la sécrétion lymphatique, rapportée à l'humeur aqueuse, ont soutenu que, outre les nerfs vasculaires, quelques alcaloïdes aussi (myotiques et mydriatiques) exercent une influence sur elle, j'ai voulu expérimenter également avec plusieurs d'entre eux (atropine, scopolamine, ésérine, pilocarpine, cocaïne, adrénaline). Après les avoir instillés en solution titrée comme pour l'usage clinique ordinaire, au bout de 20 à 30 minutes, m'étant assuré de l'effet de la substance, je faisais l'extraction de l'humeur aqueuse et j'en recherchais les propriétés chimico-physiques. Avant tout, elle fut toujours très limpide et ne présenta jamais de coagulation spontanée. En regardant ensuite, dans leur ensemble, les résultats des diverses déterminations, on voit que, tandis que Δ ne subit pas de variations sensibles, K est de peu diminuée et t est de peu augmenté, relativement aux valeurs normales, ce qui atteste une très légère augmentation dans les protéiques. Sans entrer dans l'interprétation du fait, je désire établir que le liquide extrait après les instillations n'a jamais présenté la coagulation spontanée, et que, l'épithélium ciliaire étant principalement destiné à sécréter des sels vers la cavité oculaire, et aucune modification n'ayant été rencontrée dans la valeur de Δ, on doit exclure toute influence directe des alcaloïdes sur la production de l'humeur aqueuse.

Pour démontrer d'une manière directe et irréfutable la part qui revient à l'épithélium ciliaire dans la sécrétion de l'humeur aqueuse, j'ai détruit cet épithélium au moyen du Na Fl (solution 1 %), en l'injectant dans la chambre antérieure et aussi dans la chambre postérieure, c'est-à-dire en me servant de la méthode de Bottazzi pour altérer l'épithélium ciliaire. La solution fluorurique fut injectée, une fois, $^1/_4$ d'heure après que la chambre avait été vidée, une autre fois 2 heures après, une troisième fois au bout de 2 jours. Le liquide examiné a été celui qui fut pris de l'œil, deux fois, au bout de deux jours, et une fois au bout de 3 jours après l'injection du Na Fl. Il n'était pas limpide, mais légèrement jaunâtre, dense, et il coagulait plus ou moins promptement en masse. Étant donnée

la faible quantité, on ne détermina que la conductibilité électrique, dont la valeur se montra très inférieure à la normale, c'est-à-dire voisine de celle du sérum de sang.

Un des yeux fut examiné au microscope: la destruction de l'épithélium ciliaire était complète, visible spécialement sur les crêtes ciliaires; les éléments étaient, en général, renflés, vacuolisés, avec noyau petit, ou allongé, ou autrement déformé, poussé à la périphérie. On n'observait aucun véritable caractère inflammatoire.

Il est donc certain que le Na Fl, en se répandant, arrivé en contact avec l'épithélium sécrétant, en a tué les cellules, abolissant le processus de sécrétion. Mais, les propriétés normales de la barrière épithéliale étant détruites, le plasma a pu filtrer peu à peu à travers les parois des capillaires et la membrane désormais inerte, et filtrer avec tous ses constituants. Le liquide extrait ne peut donc pas être appelé humeur aqueuse, mais plasma sanguin filtré. Les susdites propriétés du liquide ne peuvent dépendre de la précédente extraction du liquide de la chambre antérieure, puisque, après une simple paracentèse, au bout de 24 heures, de 48 heures au *maximum,* le liquide possède de nouveau ses propriétés normales et ne coagule jamais.

Il résulte donc de ces expériences, et de la manière la plus convaincante, que la production de l'humeur aqueuse n'a pas lieu par filtration ou par transsudation, mais par un véritable processus de sécrétion glandulaire.

De la nombreuse série de recherches qui ont été faites, je crois pouvoir tirer les conclusions générales suivantes:

1° l'humeur aqueuse a des propriétés physico-chimiques différentes de celles de la lymphe, avec laquelle, par conséquent, on ne doit plus la comparer, ni la confondre;

2° elle est le produit d'une sécrétion due à l'activité de l'épithélium ciliaire, lequel, une fois détruit, ne se régénère plus;

3° l'essence de la sécrétion consiste dans le passage de sels, spécialement de NaCl, vers la cavité oculaire, ce qui sert à une de ses plus importantes fonctions, celle de régler la pression endoculaire (Bottazzi);

4° cette sécrétion, de même que la sécrétion rénale, ne semble pas être sous l'influence d'un mécanisme nerveux, analogue à celui des sécrétions salivaire, gastrique, etc.

Recherches chimico-physiques sur les liquides animaux.

II. — *Le contenu en azote protéïque du sérum du sang des divers animaux* (1).

NOTE du Prof. **PHIL. BOTTAZZI**.

(Institut physiologique de l'Université de Naples).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR).

Introduction.

Les déterminations du contenu, en substances protéiques, des liquides, au sujet desquels, dans la Note précédente (2), ont été exposés les résultats concernant le *temps d'écoulement*, ont une double importance. En premier lieu elle peuvent jeter quelque lumière sur ces résultats mêmes, dans le sens qu'ils peuvent éventuellement nous montrer quelque relation entre le *temps d'écoulement* et le contenu en colloïdes de ces liquides. En second lieu, elles servent à nous instruire sur le progressif enrichissement des liquides animaux en substances protéiques.

Pour ce qui regarde la méthode de séparation des protéiques du sérum du sang ou du liquide cavitaire, j'ai beaucoup hésité avant de choisir celle qui m'a paru la plus convenable.

J'avais besoin d'adopter un précipitant universel de toute espèce de substances protéiques, étant donnée la grande variété de celles que je pourrais trouver dans des liquides aussi différents que le sont, par exemple, le liquide cavitaire d'une Holothurie ou d'une Aplysie, le sérum de sang des Sélaciens et celui des Mammifères.

(1) *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, vol. XVII, serie 5ª, 2ª sem., fasc. 1, 1908. — Le matériel fut recueilli dans la Station Zoologique de Naples. Les déterminations quantitatives d'azote furent exécutées dans le Laboratoire de Physiologie expérimentale de l'Université Royale de Naples.

(2) Voir dans ce vol. des *Arch. it. de Biol.*, p. 97.

D'autre part, il était nécessaire que ce précipitant laissât dissoutes des substances azotées, telles que l'urée, qui se trouve en grande quantité dans le sérum des Sélaciens, les sels de l'acide urique du sérum des Oiseaux, etc.

Le tannin est précisément un précipitant des corps protéiques répondant à toutes ces exigences.

J'ai employé une solution de tannin pur de la Maison Merk, saturée à la température de 15° C, filtrée, très limpide, conservée dans une bouteille hermétiquement fermée, à l'abri des moisissures au moyen du chloroforme ajouté toujours en excès à la solution.

Je précipitais les substances protéiques en ajoutant de 5 à 15 cm³ de la solution de tannin, suivant que le liquide était plus ou moins riche de protéiques, à un volume du liquide qui varia de 30 à 5, rarement 3 cm³, selon la richesse plus ou moins grande du liquide en substances protéiques. Dans les cas où je ne pouvais pas faire immédiatement la détermination de l'azote du précipité (jamais avant 24 heures à partir du moment de la précipitation) j'ajoutais 1 ou 2 cm³ de chloroforme au mélange, conservé dans des récipients fermés avec des bouchons à l'émeri, pour le mettre à l'abri des microorganismes.

Dans un petit nombre de cas, je voulus essayer l'influence qu'exerce, sur la précipitation avec le tannin, l'acidification plus ou moins forte du mélange, faite avec de l'acide chlorhydrique.

Un ou plusieurs jours après la précipitation, je filtrais le liquide, j'essayais avec une solution de tannin le liquide filtré, pour m'assurer que la précipitation avait été complète, ensuite je lavais avec la même solution de tannin le précipité sur le filtre, et du filtre (petit, du diamètre de 8 cm., privé d'azote) en même temps que de tout le précipité, je déterminais le contenu en azote avec la méthode de Kjeldahl.

Le volume de liquide original étant connu, et ayant déterminé l'azote de tout le précipité protéique obtenu, un simple calcul me donnait le contenu en azote protéique de 100 cm³ du sérum de sang ou du liquide cavitaire.

Naturellement, on fit (trois fois, à divers intervalles) des déterminations d'azote dans des échantillons des filtres qu'on employait, dans des échantillons de la solution de tannin (toujours préparée en grande quantité, de manière à pouvoir servir pour un grand nombre de précipitations) et dans les liquides de Kjeldahl. Les filtres furent trouvés privés d'azote. Des petites quantités d'azote trouvées dans les déterminations de contrôle, on fit une moyenne, et il en fut tenu compte dans chacune des expériences.

Données expérimentales.

J'ai fait, en premier lieu, quelques déterminations du contenu en azote de divers échantillons d'eau de mer, pris des tubes à travers lesquels elle circule dans les salles du Laboratoire de Physiologie de la Station zoologique.

J'ai trouvé que, en moyenne, le contenu en azote de l'eau de mer prise en examen est égale à environ gr. 0,0007 °/₀.

Dans le Tableau I, les valeurs obtenues sont disposées suivant la classification zoologique des animaux dont on examina le sérum de sang ou le liquide cavitaire, et, dans le Tableau II, les mêmes valeurs sont disposées en ordre croissant.

J'ai établi la moyenne de toutes les valeurs obtenues chez les Invertébrés inférieurs jusqu'à l'*Homarus*, exclusivement; ce sont les valeurs les plus basses, et elles diffèrent de peu entre elles. J'ai fait aussi la moyenne des valeurs obtenues chez plusieurs individus de la même espèce et chez des animaux ayant entre eux de grandes affinités (par exemple: *Eledone moschata* et *Octopus vulgaris*). J'ai exclu des Tableaux les valeurs trop aberrantes, quelle qu'ait été la cause de l'anormalité du résultat. Je n'ai pas pu tenir compte non plus des deux seules déterminations d'azote protéique faites sur le sérum de *Torpedo ocellata* et de *T. marmorata*, parce que, à ce sérum, on ajouta de l'acide chlorhydrique, et que, par conséquent, la précipitation des protéiques ne fut pas complète, comme le démontre le chiffre trop bas de l'azote trouvé.

TABLEAU I.

Animaux	N protéique contenu dans 100 cm³ de liquide en *gr*	
Sipunculus nudus (sérum du liquide cavitaire privé d'*Urnae*)	0,00933	Moyenne N °/₀ = *gr* 0,0089.
Sipunculus nudus (sérum contenant des *Urnae*) . . .	0,0111	
Holothuria Poli	0,007	
Holothuria Poli	0,0042	
Holothuria tubulosa	0,00385	
Sphaerechinus granularis	0,0035	
Idem (sérum non filtré)	0,0049	

TAB. I (*suite*).

Animaux	N protéique contenu dans 100 cm³ de liquide en *gr*	
Astropecten aurantiacus	0,0045	Moyenne N °/₀ = *gr* 0,0089
Astropecten aurantiacus	0,0042	
Asterias glacialis	0,00988	
Aplysia limacina	0,00672	
Aplysia depilans	0,038	
Eledone moschata	1,6065	
Octopus vulgaris	1,7134	
Maja squinado	0,6426	
Maja verrucosa	0,7186	
Maja squinado	0,6454	
Maja squinado	0,6468	
Idem (le même sérum)	0,6524	
Homarus vulgaris (après la première coagulation)	0,5404	
Idem (après la seconde coagulation)	0,5150	
Scyllium stellare	0,6762	
Conger vulgaris	0,6076	
Idem (le même sérum)	0,5992	
Rana esculenta	0,6018	
Idem (le même sérum)	0,602	
Gallus domesticus	0,62125	
Gallus domesticus	0,6048	
Idem (le même sérum)	0.5992	
Anas domestica	0,568	
Lepus cuniculus	0,7714	
Lepus cuniculus	0,8624	
Idem (le même sérum)	0,8708	
Bos taurus	0,8512	
Bubalus buffelus	1,3636	
Canis familiaris	0,9856	
Canis familiaris	0,9358	
Canis familiaris	0,9324	
Felis domestica	0,8064	
Idem	0,8148	
Sus domesticus	1,230	

TABLEAU II.

Animaux		N protéique % en *gr*
Sipunculus nudus	Moyenne	0,0089
Holothuria Poli		
Holothuria tubulosa		
Sphaerechinus granularis		
Astropecten aurantiacus		
Asterias glacialis		
Aplysia limacina		
Aplysia depilans		
Homarus vulgaris		0,5277
Anas domestica		0,5680
Conger vulgaris		0,6031
Rana esculenta		0,6034
Gallus domesticus		0,6034
Maja squinado	Moyenne	0,6611
Maja verrucosa		
Scyllium stellare		0,6762
Felis domestica		0,8106
Lepus cuniculus		0,8348
Bos taurus		0,8512
Canis familiaris		0,9512
Sus domesticus		1,230
Bubalus buffelus		1,3636
Eledone moschata	Moyenne	1,6599
Octopus vulgaris		

Considérations générales et conclusions.

Des recherches ci-dessus exposées il résulte clairement que:

1) Pour ce qui regarde le contenu en azote protéique du sérum du sang et, respectivement, du liquide cavitaire des animaux marins et terrestres que j'ai étudiés, ceux-ci peuvent se diviser en quatre groupes:

a) Ceux qui contiennent très peu d'azote protéique, moins de gr. 0,5 °/₀₀, à savoir: les Sipunculus, les Echynodermes en général, et, parmi les Mollusques, les Aplysies; le liquide cavitaire de ces animaux, et vraisemblablement d'autres invertébrés marins inférieurs, est très pauvre de substances protéiques.

b) Ceux dont le liquide cavitaire, ou le sérum de sang, contient de gr. 0,52 à gr. 0,67 °/₀ d'azote protéique, c'est-à-dire (en calculant à 15 °/₀ le contenu en azote de leurs substances protéiques) de gr. 3,35 à gr. 4,18 °/₀ de substances protéiques. Ce groupe comprend des animaux appartenant à des espèces très différentes, invertébrés et vertébrés: Crustacés décapodes, Oiseaux, Grenouilles, Maias et Sélaciens.

c) Ceux dont le sérum de sang contient de 0,8 à 0,9 °/₀ d'azote protéique, c'est-à-dire de gr. 5,06 à gr. 5,93 °/₀ de substances protéiques. Ce groupe est composé de Mammifères, herbivores et carnivores domestiques: chats, chiens, lapins, bœufs.

d) Enfin ceux dont j'ai trouvé le sérum de sang le plus riche d'azote protéique; et ce sont les Céphalopodes, dont le sérum contient, en moyenne, gr. 1,66 °/₀ d'azote protéique, c'est-à-dire gr. 10,37 °/₀ de substances protéiques.

J'ai trouvé aussi très riche d'azote protéique le sérum de sang de Buffle, qui contient gr. 1,3636 °/₀ de N, c'est-à-dire gr. 8,5 °/₀ de substances protéiques (et aussi celui de porc, qui contient gr. 1,230 °/₀ de N protéique).

2) Si l'on compare les résultats de ces recherches avec ceux de la Note précédente (déjà citée), on observe que, en général, le contenu en protéines des liquides examinés est proportionnel à leur viscosité. Les liquides des animaux du premier groupe contiennent une moindre quantité d'azote protéique et sont aussi les moins visqueux; le sang des Céphalopodes est le plus riche de protéines et présente le *maximum* de *temps d'écoulement*, etc. On peut donc affirmer que la viscosité plus ou moins grande du plasma sanguin est due à son contenu plus ou moins grand en protéines.

3) Cela est confirmé aussi par le fait que, dans les expériences où l'on augmenta artificiellement la concentration protéique du sérum, les échantillons de sérum les moins visqueux furent ceux qui contenaient moins d'azote protéique, et les plus visqueux furent ceux qui, au contraire, étaient les plus riches en protéines.

4) Pour ce qui regarde la méthode que j'ai employée — précipitation des substances protéiques avec du tannin et détermination de l'azote dans le précipité avec la méthode de Kjeldahl — son excellence ressort de la comparaison entre les valeurs numériques que j'ai obtenues et celles qui ont été obtenues par d'autres auteurs.

Je trouve dans le sérum de sang des Mammifères une quantité de protéines variant de 5,06 % à 8,5 %. Or Lewinsky (1) trouva: chez le chien, 6,03 %; chez la brebis, 7,29 %; chez l'homme, 7,26 %; chez le cheval et chez le porc, environ 8 % de substances protéiques. Si cet auteur obtint des valeurs supérieures aux miennes, cela est dû, évidemment, au fait qu'il dosa l'*azote total du plasma*, et, d'après celui-ci, il calcula le contenu en protéines: dans le plasma, non seulement il y a, en plus, le fibrinogène, mais il s'y trouve aussi des substances azotées non protéiques, bien qu'en très petite quantité.

De même, Alderhalden (2) trouva, chez les Mammifères, des quantités de protéines variant de 5,35 %, chez le lapin, à 8,42 %, chez le cheval.

Dans le sérum de sang de poulets, Hammarsten (3) trouva 3,95 % de protéines; j'en ai trouvé 3,80 %.

Chez les grenouilles, Halliburton (4) trouva 2,54 % de substances protéiques, tandis que j'en ai trouvé 3,77 %.

Dans les Tableaux XXII et XXV du Vol. II de ma *Chimica fisiologica* (p. 174 et 176) sont rapportées de nombreuses données numériques concernant le contenu en séroprotéines de divers animaux, et spécialement celles qui ont été obtenues par le D^r di Frassineto dans le Laboratoire de Fano (Florence). Le D^r di Frassineto, cependant, séparait les globulines au moyen de la précipitation avec le sulfate de magnésium, les albumines au moyen de

(1) *Pflüger's Arch.*, Bd. C, 1903, p. 611.
(2) E. ALDERHALDEN, *Lehrbuch d. phys. Chem.*, Berlin und Wien, 1906, p. 592.
(3) O. HAMMARSTEN, *Lehrb. d. phys. Chem.*, VI Aufl. Wiesbaden, 1907, p. 188.
(4) Cit. par Hammarsten.

la cuisson du liquide filtré, et il pesait les précipités desséchés. Cette méthode n'est pas la plus sûre pour déterminer le contenu total du sérum en substances protéiques, et c'est peut-être à cela qu'est dû le fait que les valeurs obtenues par cet auteur sont toujours plus basses que celles des autres auteurs.

5) Enfin mes recherches confirment les résultats de Lewinsky, à savoir que, entre les animaux de la même espèce, et même entre les divers individus, il existe, dans le contenu du sérum en substances protéiques, des différences qui ne sont point négligeables, puisqu'on voit, par exemple, que l'azote protéique du sérum de sang de chat est seulement de 0,8106 °/₀, tandis que celui de sérum de sang de chien est de 0,9512 °/₀ et que celui du sérum de sang de buffle s'élève à 1,3636 °/₀.

REVUE D'ANATOMIE

par le Prof. **R. FUSARI**

Directeur de l'Institut anatomique de l'Université de Turin.

1. — D. VASTARINI-CRESI.

Une nouvelle méthode de coloration du glycogène des tissus (1).

Les tissus, pris de l'animal aussitôt après qu'il a été tué, sont fixés en alcool pur, en formaline alcoolique (alcool à 94° cm^3 100, formaline cm^3 10, acide acétique cm^3 1) ou bien en sublimé alcoolique (sublimé gr. 5, alcool à 70° cm^3 100, acide acétique cm^3 5). Il faut éviter l'eau, pour laver, et enfermer en celloïdine ou en paraffine. Les coupes doivent être traitées sans coller auparavant les pièces sur les porte-objet. On les colore avec le liquide de Weigert pour les fibres élastiques, préparé sans laver le précipité. Dans le liquide, les coupes restent de 2-3 et jusqu'à 48 heures; on abrège ce temps en les chauffant dans l'étuve à 32-35°. Après les avoir extraites du liquide colorant, on les lave avec soin et longuement en alcool à 90°, d'où on peut les transporter, pour une coloration de contraste, dans une solution alcoolique de vert lumière ou d'indigo-carmin. On lave de nouveau en alcool à 90°, on déshydrate et l'on monte en baume.

Le liquide de Weigert, qui colore le tissu élastique en violet foncé, colore au contraire le glycogène en rouge amarante. Cette coloration est due à la combination suivante: fuchsine basique + résorcine + acide chlorhydrique; en effet, on peut l'obtenir aussi avec une solution de ces substances. On obtient les mêmes résultats en colorant avec une solution alcoolique de kréso-fuchsine de Grübler acidulée avec de l'acide chlorhydrique.

(1) *Atti della R. Accad. Med.-Chir. di Napoli*, 1907, n. 3.

2. — P. DELLA VALLE.

Observations de tétrades dans des cellules somatiques (1).

Des recherches systématiques exécutées dans les divers tissus de la *Salamandra maculosa*, et quelques-unes aussi chez le *Bufo* amenèrent l'A. à observer des tétrades dans des cellules somatiques de diverses tissus, quand elles étaient surprises en état de scission karyokinétique. Ces tétrades se trouvaient mêlées à d'autres chromosomes normaux durant la métaphase. Le nombre des tétrades plus celui des chromosomes simples ou dédoublés apparaissait à peu près égal au nombre normal de ces éléments.

Suivant l'A., ces tétrades des cellules somatiques, et aussi celles qu'on observe dans la prophase des cellules germinatives, n'auraient aucun rapport avec la réduction des chromosomes, mais elle seraient l'indice d'une constitution pathologique des chromosomes.

3. — G. TRINCI.

Cellules chromaffines et « Mastzellen » dans la région cardiaque des mammifères (2).

Dans les préparations de cœur des divers mammifères (*Mus decumanus alb.*, *Felis domestica*), l'A. observa la présence des cellules granuleuses analogues au *Mastzellen* d'Ehrlich. Elle se trouvaient isolées ou en petits groupes dans toutes les parties où il existait du tissu connectif, mais spécialement dans l'auricule. Le long de la paroi des vaisseaux sous-péricardiques, il n'était pas rare de les rencontrer disposées en files plus ou moins étendues.

En rapport avec le plexus nerveux sous-péricardique et surtout avec les amas ganglionnaires, l'A. observa, chez le rat, des formations qu'il croit constituées par des cellules chromaffines. Elles se présentaient sous forme de petits groupes des cellules non colorables en jaune avec les mélanges chromiques. Dans plusieurs cas, c'étaient plutôt des files de cellules ou des cellules isolées que des groupes de cellules. Les limites de ces cellules étaient généralement peu distinctes, au point qu'on ne pouvait exclure que, sur quelques points, il existât des masses syncytielles. Le corps cellulaire était finement granuleux; le noyau, différent de celui des cellules nerveuses et des cellules connectivales, était presque toujours sphéroïdal et parsemé de quelques fines granulations chromatiniques: toutefois il se colo-

(1) *Atti della R. Accademia delle Scienze fis. e mat. di Napoli*, 1907.
(2) *Mem. della R. Acc. di Sc. dell'Istituto di Bologna*, vol. IV, sér. 6, 1907.

rait fortement. -- Chez le cobaye il obtint les mêmes résultats. Chez le chat, ces cellules chromaffines étaient réellement chromaffines, c'est-à-dire que, avec les liquides chromiques, elles prenaient une coloration jaune brun ou jaune orange. Chez l'*Erinaceus europaeus*, les groupes de cellules chromaffines étaient encore plus nombreux et, en général, plus volumineux que chez le chat. Dans quelques cas, les groupes cellulaires étaient remplacés par des syncytiums. Chez l'*Ovis aries* également, l'A. trouva un nid de cellules chromaffines:

---

4. — U. CERLETTI.

Recherches expérimentales sur l'origine des plasmatocytes (1).

L'A. appelle *plasmatocytes* les *Plasmazellen* de Unna. Au moyen d'une injection de sérum de sang humain, et spécialement de sérum de sang de déments paralytiques, dans le sang de lapin, il obtint une notable augmentation de globules blancs du sang, avec la présence, dans celui-ci et dans les organes hématopoétiques, des formes les plus diverses de plasmatocytes. Il conclut que, du moins dans ses expériences, les plasmatocytes ont une origine hématogène.

---

5. — RINA-MONTI.

Nouvelle contribution à l'étude de l'absorption intestinale (2).

L'A., répétant sur d'autres mammifères et avec de nouvelles méthodes de recherche les expériences de 1903 sur les fonctions de sécrétion et d'absorption intestinales, confirme pleinement ses conclusions précédentes. Le matériel absorbé sous forme de gouttelettes ou de granules s'accumule dans la partie basilaire des cellules épithéliales et, de là, passe pas osmose à travers le stroma de la villosité vers le vaisseau chylifère central.

Pour éliminer toute cause d'erreur, l'A. dans ses nouvelles recherches, alimenta les animaux avec de la graisse colorée au moyen du *Sudan III* ou de l'écarlate de Michaelis, et il obtint des préparations par dilacération. Les dilacérations étaient faites à frais, dans un liquide indifférent, ou bien après l'action de l'acide osmique, ou après la macération dans l'alcool à 25 °/₀, auquel on ajoutait quelques gouttes de substance colorante (carmin, hématoxyline).

---

(1) *Atti della R. Accademia dei Lincei*, vol. XVI, 1907.
(2) *Rend. del R. Ist. Lombardo di Sc. e Lett.*, ser. II, XL, 1907.

6. — G. LEVI.

Les éléments satellites de la cellule des ganglions sensitifs. Pénétration de fibres collagènes dans le cytoplasme des cellules ganglionnaires (1).

L'A. a observé que les éléments satellites da la cellule ganglionnaire (amphicytes) sont beaucoup plus nombreux dans les espèces de grosse taille et qu'ils sont surtout nombreux dans les cellules fenêtrées, dans lesquelles ils occupent les mailles du réseau péricellulaire.

Dans les cellules fenêtrées d'*Arthagoriscus mola*, les interstices entre les grossières trabécules de substance cellulaire, lesquelles constituent une grande partie de la masse de la cellule ganglionnaire, sont occupés par des faisceaux de fibres collagènes, accompagnées de quelques cellules, faisceaux qui sont en continuité directe avec la capsule qui revêt la cellule. La nature collagène de la capsule et des fibres qui en dépendent est très bien démontrée par la méthode Bielschowsky. Dans des préparations traitées par cette méthode, on peut, en outre, mettre en évidence que des faisceaux de fibres collagènes très minces, ou même des fibres isolées, traversent sur plusieurs points le protoplasma de la cellule ganglionnaire; il s'est donc produit une véritable concrescence entre la cellule ganglionnaire et la capsule. Cette disposition n'a rien de commun avec les trophosponges de Holmgren.

---

7. — RINA MONTI.

Sur le système nerveux des insectes (2).

L'A. rapporte les résultats de ses recherches sur le système nerveux des insectes (coléoptères), exécutées spécialement avec la méthode photographique de Cajal et avec la méthode de Bielskowsky. En général, l'A. observa nettement les fibrilles dans les cylindraxes et dans les corps cellulaires. Les cylindraxes des grandes cellules apparaissaient formés de faisceaux de filaments; ceux des petites cellules (cellules chromatiques) sont le plus souvent au nombre de deux. Dans le corps cellulaire, les fibrilles s'éloignent les unes des autres: quelques-unes courent intérieurement à la périphérie du corps cellulaire, pour revenir ensuite dans le prolongement; d'autres, plus profondes, forment un réseau; l'A. n'est pas sûr, cependant, si celui-ci est réellement attribuable aux neurofibrilles ou bien s'il est d'une autre nature.

---

(1) *Monitore Zoologico italiano*, ann. XVIII, 1907.
(2) *Atti della R. Accad. dei Fisiocritici*, Siena, 1907.

Les fibrilles des cellules chromatiques font anse dans le cytoplasma, pour en sortir ensuite de nouveau.

Les mêmes recherches ont mis l'A. à même d'affirmer que, dans la substance pointillée de Leydig, il n'existe pas un simple entrecroisement de fibrilles nerveuses, mais un véritable et propre réseau très fin, inextricable.

---

8. — A. BONOME.

Sur l'existence de la névroglie normale chez les vertébrés (1).

Dans son volumineux mémoire, accompagné de neuf planches de figures, l'A. expose les résultats de ses observations, faites sur une série d'embryons humains ou d'autres mammifères. Ces résultats s'éloignent en bonne partie de ce qui a été généralement admis par les observateurs.

Pour l'A., toutes les cellules qui, dans l'embryon, constituent la *matrice*, c'est-à-dire limitent les cavités du névraxe, sont de la même nature et ne peuvent être divisées en cellules qui donnent origine aux spongioblastes et en cellules (cellules germinales de His) d'où dérivent les neuroblastes.

Les cellules formatives de l'appareil de soutien et des éléments nerveux dérivent toutes des éléments de la matrice, et, avant d'arriver à se différencier, ou en spongioblastes, ou en neuroblastes, elles présentent une série de transformations à travers plusieurs générations de cellules. Des cellules cylindroconiques épithéliales primitives de la matrice, il se produit avant tout une génération d'éléments dont le type morphologique n'est plus égal à celui des cellules mères, parce qu'ils sont devenus plus étroits, longs et fusiformes, avec noyau allongé en bâtonnet et avec peu de protoplasma, lequel se continue en deux prolongements polaires courts. Suivant l'A., ces cellules, étroitement serrées, presque sans substance intercellulaire, disposées en plusieurs rangs autour des cavités centrales et situées en sens radial, constituent l'*épendyme*. Elles donnent, à leur tour, origine à de nouvelles générations cellulaires, différentes, par leur forme et leurs propriétés biologiques, des cellules épendymales et des cellules de la matrice. Ce sont des éléments à noyau rond, fortement colorable, entouré de très peu de protoplasma, lesquels se trouvent en bon nombre autour de la zone des cellules épendymales et sont abondamment dissémines dans tout le névraxe, dans les premiers temps de la vie embryonnaire; ces éléments sont appelés *cellules indifférentes*. Tandis que les cellules les plus périphériques de la couche épendymale vont en se transformant en cellules indifférentes de la matrice, il continue à se former de nouvelles générations de cellules épendymales; de cette manière, la couche épendymale peut persister.

---

(1) *Archivio di Anatomia e di Embriologia*, vol. VI, fasc. 1-2.

Les cellules indifférentes se multiplient et, en même temps, émigrent abondamment jusque dans les parties périphériques du névraxe; ce n'est que quand elles ont atteint leur place définitive qu'elles se différencient en spongioblastes ou en neuroblastes. L'émigration est en rapport étroit avec la manière de proliférer des éléments migrateurs, car la prolifération n'a pas lieu par mitose, mais par scission directe. Des fragments de noyau, qui se sont séparés du noyau de la cellule mère, s'éloigneraient de celui-ci, en glissant le long des prolongements protoplasmatiques ou le long des minces trabécules du réseau. Le grossissement de ces petits fragments donnerait origine à de nouveaux noyaux dans des localités plus excentriques, et, à ces noyaux, aboutissent de nouvelles trabécules du réseau.

Toutes les cellules indifférentes ou migratrices n'arrivent pas à maturation pour se différencier en spongioblastes ou en neuroblastes. Durant l'émigration, une partie de ces cellules se modifient profondément du côté morphologique et du côté chimique et disparaissent, fournissant du matériel pour la formation du réseau. Une autre partie reste telle, sans se différencier, pendant toute la vie embryonnaire et même après la naissance.

Les cellules spongioblastiques accomplissent leur évolution complète plutôt dans la substance blanche que dans la grise, et plus facilement dans les zones marginales de la moelle que dans la substance blanche du cervelet et du cerveau. Dans la substance grise, particulièrement dans les portions qui correspondent au siège de développement de groupes de cellules ganglionnaires, les spongioblastes n'arrivent pas à évoluer en cellules arachniformes parfaites, mais elles contribuent à former un délicat réseau, qui est en connexion intime avec les cellules ganglionnaires en voie de développement.

Dans la substance blanche, les spongioblastes présentent trois phases distinctes d'évolution. Dans la première phase, ils apparaissent sous forme de cellules, le plus souvent grandes, avec noyau relativement petit, fréquemment excentrique, avec protoplasma abondant, finement granuleux et avec deux ou plusieurs prolongements gros et irréguliers. Ces éléments sont appelés par l'A. cellules *gliogénétiques*. — Dans la seconde phase, les prolongements s'amincissent et présentent, sur les bords, des formations fibrillaires plus fortement colorées que le protoplasma, lesquelles courent le long des prolongements et s'étendent au delà de ceux-ci, pour aller ensuite se confondre avec les trabécules du réseau; les éléments acquièrent alors les caractères des *cellules arachniformes*. — Dans la troisième phase, les cellules arachniformes dégénèrent, perdent leurs prolongements et montrent leur noyau entouré d'une très mince petite couche de protoplasma non colorable, qui, dans certaines espèces d'animaux, est traversé en différent sens par des fibrilles. Ce sont les *cellules de la névroglie adulte.*

Les formes lamellaires de Petrone et de Popoff représentent également des phases involutives des cellules de la névroglie.

Les spongioblastes et les cellules arachniformes ne semblent donées que d'une activité proliférative très faible, qui se manifeste par la division directe du noyau (qu'on peut observer spécialement chez les oiseaux et chez les reptiles). L'involution des cellules arachniformes, qui, chez les mammifères, est assez précoce, commence par la suspension de l'activité formative et s'accompagne de modifications chimiques du corps cellulaire.

La différenciation des neuroblastes est plus tardive que celle des spongioblastes et elle a lieu dans les cellules indifférentes émigrées. L'A. distingue des neuroblastes qui donnent origine aux cellules nerveuses et des neuroblastes qui donnent origine aux fibres nerveuses: les premiers sont volumineux, avec gros noyau, avec protoplasma qui, tout d'abord, est accumulé vers un côté du noyau; les seconds ont un noyau plus petit à l'intérieur d'un corps cellulaire fusiforme, des extrémités duquel part un prolongement qui s'amincit immédiatement. Plusieurs de ces neuroblastes se disposent en ligne et forment les chaînes cellulaires, d'où prennent origine les fibres nerveuses. Autour de ces chaînes se dépose en son temps une substance homogène, hyaline, colorable diffusément, qui représente les premières dispositions de la myéline. L'évolution de ces neuroblastes, qui forment les chaînes cellulaires d'où prennent origine les cylindraxes, s'accompagne de modifications du réseau spongioblatisque qui sert de soutien à ces éléments. On observe que, dans des embryons humains de cm. 12-14, et de bœuf, de cm. 25, il commence à apparaître, soit dans l'épaisseur de la substance blanche du manteau cérébral, soit dans la portion des zones marginales de la moelle où se développent les premières voies de conduction, des aires d'épaississement du réseau, produites par la fusion de plusieurs cellules indifférentes. A l'intérieur de ces aires d'épaissement, les neuroblastes qui donnent origine aux fibres nerveuses accomplissent leur différenciation et leur évolution.

En outre des éléments cellulaires, la névroglie se compose d'une substance fondamentale en réseau, dans laquelle peuvent parfois se trouver des noyaux. Cette substance a les caractères d'un syncytium, à la formation duquel concourent les prolongements des cellules épendymales et le protoplasma qui entoure les noyaux des cellules indifférentes. Le réseau syncytiel favorise la migration des éléments. Sur les points où les cellules indifférentes ont atteint leur siège définitif, ce réseau est renforcé par les prolongements des cellules arachniformes (réseau spongioblastique). Lorsque, des prolongements des cellules arachniformes, apparaissent les formations fibrillaires, celles-ci renforcent encore le réseau, qui devient *réseau névroglique*.

Durant la vie embryonnaire, le résau de soutien prend des rapports intimes avec les cellules ganglionnaires et avec les chaînes de cellules desti-

nées à former les cylindraxes; de très minces trabécules qui se sont détachées du réseau se confondent soit avec le protoplasma des cellules ganglionnaires, soit avec la substance propre du cylindraxe. Ces rapports se modifient ou disparaissent dans la vie post-embryonnaire.

Le réseau de soutien a des rapports analogues avec les vaisseaux, et, quand le réseau est devenu névroglique, il finit par former une espèce de gaine aux vaisseaux sanguins.

La membrane limitante externe est une émanation de ce réseau; à sa constitution contribuent ce qu'on appelle les *pieds de la névroglie,* c'est-à-dire des renflements ovales ou coniques des prolongements des cellules de névroglie. Les éléments mésodermiques des méninges et des vaisseaux sanguins servent seulement à renforcer la membrane limitante dans son côté externe.

---

9. — D. CESA-BIANCHI.

Contribution à la connaissance des phénomènes de sécrétion de la cellule lutéinique (1).

Les recherches furent faites sur le corps jaune de l'ovaire de gros mammifères *(Bos taurus, Equus caballus, Sus scropha dom.).* Outre l'examen à frais, l'A. examinait les coupes de pièces fixées avec diverses méthodes et traitées ensuite par de l'acide osmique, par du *Sudan III*, par du Scharlack R, par de la teinture d'aléarine et par de l'acétate de cuivre en solution aqueuse concentrée suivant la méthode de Benda.

Dans l'activité sécrétrice de la cellule lutéinique, l'A. distingue diverses périodes. — Dans une première période, ou *période préparatoire*, la cellule est petite, arrondie, avec noyau central pourvu d'un riche réseau chromatique, avec corps cellulaire clair, homogène. Fréquemment, dans cette période, la cellule se scinde par division directe, plus rarement par mitose.

Dans une seconde période, *période des granulations chromatiques*, les cellules sont augmentées de volume et ont acquis une forme polyédrique ou irrégulière. Le noyau est excentrique, vésiculaire, avec rare réseau chromatique et nombreux nucléoles. Dans le corps cellulaire, on distingue une zone interne enveloppant le noyau, et occupée par de très fines granulations prenant fortement les substances colorantes, et une zone périphérique, moins étendue, pourvue de nombreuses vacuoles.

Les granulations sont insolubles dans l'alcool, dans l'éther et dans le chloroforme. Elles apparaissent nettement colorées en noir intense dans les préparations exécutées avec la méthode d'Heidenhain, à l'hématoxyline fer-

---

(1) *Bollett. della Soc. Med.-Chir. di Pavia*, 1907

rique; elles se colorent fortement en rouge avec la safranine; avec la coloration de Mann, elles prennent aussi une teinte rouge vif. Elles ne présentent aucune des nombreuses réactions propres des substances grasses. L'A. pense que les granulations sont de nature albuminoïde; elles se forment par l'activité du protoplasma et représentent le premier stade de la sécrétion.

Dans la troisième période, *période des granulations graisseuses*, les cellules diffèrent seulement par les caractères du cytoplasme. La zone interne du corps cellulaire apparaît réduite, tandis que la zone périphérique, riche de vacuoles, est augmentée. Dans les préparations à frais, ces vacuoles sont occupées par des gouttelettes arrondies, brillantes, qui, par leur mode de se comporter avec les réactifs, se montrent de nature adipeuse, et précisément avec les caractères de la lécithine.

Les gouttelettes de lécithine se trouvent aussi hors de la cellule, dans les espaces intercellulaires, dans la lumière des vaisseaux lymphatiques et, plus rarement, dans les capillaires sanguins. Ces gouttelettes, suivant toute probabilité, dérivent des granulations chromatiques et passent ensuite dans circulation, spécialement par voie lymphatique.

Vient ensuite une quatrième période, ou *période de repos*, dans laquelle la cellule lutéinique diminue de volume, tandis que son corps devient clair, homogène et que le noyau recommence à devenir central, comme dans la période de préparation.

---

10. — D. CESA-BIANCHI

Observations sur la structure et sur la fonction de la « glande interstitielle des ovaires » (1).

Les recherches hystologiques de l'A. ont été faites sur les ovaires d'animaux hibernants (*Vesperugo noctula, Vespertilio murinus, Erinaceus europaeus, Sciurus vulgaris, Arctomys marmotta, Meles taxus*) et spécialement sur les chiroptères, dont il put avoir des exemplaires dans chaque période de l'année. Suivant l'A., les cellules interstitielles de l'ovaire, chez quelques mammifères, formeraient un organe avec structure typique, un véritable organe glandulaire; chez d'autres mammifères, elles seraient toujours représentées, mais elles seraient ou isolées, ou en amas irréguliers.

En outre, les cellules interstitielles présenteraient des modifications profondes et des aspects divers, suivant les diverses périodes de la vie et plus précisément de l'activité sexuelle. Ainsi, chez les animaux hibernants, ces cellules sont faiblement représentées durant le sommeil hivernal; au contraire, à l'époque du réveil, elles forment déjà une glande qui grossit

(1) *Arch. di Fisiologia*, vol. IV, 1907.

encore durant toute la période estivale, pour recommencer à présenter des proportions réduites, à disparaître presque, à l'approche de la mauvaise saison.

La cellule interstitielle de l'ovaire, par ses caractères morphologiques et structuraux, par son mode de se comporter, relativement aux substances colorantes, et par la présence d'un produit de sécrétion, doit, suivant l'A., être considérée comme un élément de nature glandulaire. Cette cellule et la cellule lutéinique, qui, par tous ses caractères, lui ressemble au point qu'on peut presque dire qu'elle est identique, représenteraient le *substratum* anatomique de la sécrétion interne de l'ovaire. L'A. émet l'hypothèse que les cellules interstitielles de l'ovaire, de même que celles du testicule, tiennent l'instinct sexuel sous leur dépendance, et, par leur sécrétion, pourvoient à l'établissement et à la conservation des caractères sexuels secondaires.

---

11. — L. GIANNELLI.

Recherches histologiques sur l'oviducte des mammifères (1).

L'A. a pris en examen des oviductes de brebis, de vache, de lapine, de truie, de petite fille nouveau-née et de femme adulte, et il nous rapporte les particularités suivantes:

La tunique séreuse de l'oviducte est pourvue d'une lame de fibres-cellules musculaires en continuation avec la musculature lisse du ligament large, et dont les éléments sont le plus souvent disposés parallèlement au plus grand axe de l'oviducte. Cette lame musculaire, chez presque tous les mammifères examinés, est séparée, au moyen d'une tunique adventice, de la véritable tunique musculaire de l'organe; chez quelques-uns, elle est unie à cette dernière tunique au moyen de faisceaux anastomotiques. La tunique musculaire est spécialement formée de fibres circulaires.

La tunique sous-muqueuse se distingue de la tunique propre de la muqueuse par son tissu lâche, mais, dans la limite entre les deux tuniques, toute trace de *muscularis mucosae* fait défaut. La sous-muqueuse pénètre dans les grands plis de la muqueuse, non dans les plis les plus petits; elle se prolonge dans le pavillon et dans les franges.

Chez quelques mammifères (truie, brebis) la muqueuse, au bord libre des franges, se continue avec le péritoine; chez d'autres, elle revêt aussi la surface externe des franges, pour se continuer ensuite avec le péritoine, à une distance plus ou moins grande de leur point d'implantation. Chez la petite fille et chez la femme adulte, la portion de surface externe revêtue

---

(1) *Archivio di Anatomia e di Embriologia*. vol. VI, 1907.

de muqueuse est courte; chez la lapine et chez la vache, elle est plus étendue.

Les plis de la muqueuse présentent des anastomoses plus ou moins nombreures; c'est-à-dire que les plis, en se portant du pavillon vers l'utérus, tendent à s'unir et diminuent ainsi de nombre.

Chez la petite fille nouveau-née, l'épithélium est pluristratifié, non sécrétant et sans cils; chez la femme adulte et chez les autres mammifères, il est cylindrique, simple, vibratile, avec cellules de substitution; en outre, il est sécrétant. Le produit de sécrétion est représenté par de petites masses métaplasmatiques qui ont de l'affinité pour les substances colorantes basiques. Chez la femme adulte, ce produit reste indifférent en présence des matières colorantes. Parmi les cellules épithéliales, il existe des leucocytes plus ou moins nombreux; chez la vache, ils sont très nombreux.

L'épithélium de revêtement, chez la femme, chez la vache et chez la lapine, présente de légères dépressions, dont le fond est tapissé de cellules plus basses. Chez la brebis, ces dépressions se continuent en de très courtes glandes unitubulaires, qui se logent sous l'épithélium, en prenant le caractère de glandes intra-épithéliales. Chez la truie, ces dépressions se continuent, au contraire, avec de petits amas cellulaires sphériques dans lesquels la lumière de l'oviducte se prolonge sous forme d'une très mince fissure.

---

12. — S. GIOVANNINI.

Sur l'existence, chez l'homme, de papilles pilifères avec plusieurs bourgeons terminaux simples (Papilles pilifères composées) (1).

L'A., ayant examiné des coupes de la peau du menton ou des joues de 64 hommes, trouva, dans 48 cas, des papilles pilifères avec plusieurs bourgeons. Ces papilles s'élèvent sur un collet de forme variable et ont un corps d'un ovale tronqué, parfois très réduit, de sorte qu'on voit les prolongements partir directement du collet. Le nombre des bourgeons est de 2 à 7; ils sont simples, tantôt très petits, tantôt grands au point d'atteindre la hauteur des plus grandes papilles pilifères simples. Les papilles pilifères avec bourgeons ressemblent, dans leur ensemble, aux papilles composées du derme de certaines régions du corps, comme par exemple la paume de la main, la plante des pieds.

---

(1) *Anatomischer Anzeiger*, vol. XXXII, 1908.

13. — A. PERRONCITO.

La Régénération des nerfs (1).

Dans ce travail, l'A. traite longuement des diverses questions concernant la régénération des fibres nerveuses après la lésion expérimentale des nerfs. En rapportant les diverses questions histologiques, l'A. ajoute quelques nouvelles particularités observées après ses dernières publication sur cette question (2). Six grandes planches lithographiques en couleur servent à illustrer ces observations.

---

14. — L. GIANNELLI.

Nouvelle contribution à l'étude du développement du pancréas chez les mammifères (3).

Comme complément de ses précédentes recherches sur le développement du pancréas dans une série complète d'embryons de *lapin*, l'A. a étudié, dans quelques embryons de *cobaye* de la longueur de 9-10 mm., les apparences de cet organe, et, de l'examen des coupes microtomiques sériales, il a obtenu les résultats suivants.

Dans ces embryons, il n'y a aucune trace d'ébauches pancréatiques ventrales, de sorte que, en associant son observation à celle qui a été faite précédemment par Helly Konrad dans des embryons beaucoup moins avancés du même animal, l'A. voit, dans le *cobaye*, un mammifère chez lequel tout le pancréas doit son existence à l'ébauche dorsale. Celle-ci se détache du contour gauche du duodénum et se divise en une partie, qui, sur un court trajet, se porte en arrière à droite de la veine porte, et en une partie qui se rend ventralement à cette veine, en s'étendant sur son côté ventral en sens caudo-crânial, mais spécialement en direction crânio-caudale, d'abord à gauche de cette même veine, pour pénétrer ensuite dans le mésogastre dorsal.

L'ébauche dorsale tout entière, dans laquelle pénètre un peu la lumière intestinale, est constituée par un amas de cellules épithéliales dans lequel on n'observe ni mésenchyme ni vaisseaux et où l'on distingue une portion canaliculée et une portion pleine; aux dépens de cette dernière se sont déjà différenciés les primitifs îlots de Langherans. Et par là, l'A. confirme toujours davantage le concept qu'il a déjà exprimé, non seulement relati-

---

(1) *Memorie del R. Istituto Lomb. di Sc. e Lett.*, vol. XX, fasc. 10, 1908.
(2) Voir *Arch. it. de Biol.*, t. XLVI, p. 273.
(3) *Monitore Zoologico italiano*, ann. XIX, n. 2 (avec 8 figures).

vement au *lapin*, mais encore à d'autres vertébrés (Reptiles et Amphibies), à savoir: que ces formations se constituent aux dépens de la partie pleine, non canaliculée, de la primitive ébauche dorsale, et qu'elles représentent des portions de glande primordiale destinées à ne jamais se transformer en la substance pancréatique sécrétante ordinaire.

---

15. — A. PENSA.

Sur la structure et le développement des ganglions lymphatiques des oiseaux *(Anser domesticus)* (1).

Chez l'*Anser domesticus* les glandes lymphatiques sont représentées par deux paires de formations: une paire se trouve en correspondance du point où la veine *jugularis anterior* conflue avec la veine sous-clavière pour former la veine cave antérieure; l'autre paire est adossée à l'aorte, dans le voisinage de l'origine des artères ischiatiques. L'A. propose, pour la première paire, le nom de *Lymphoglandulaè cervico-thoracales*; pour la seconde, celui de *L. lumbales*.

Relativement aux glandes lymphatiques des mammifères, elles présentent des différences structurales, mais non pas telles qu'on puisse en faire une catégorie de formations distinctes. Les lymphoglandes des oiseaux se développent dans des portions déterminées d'un gros tronc lymphatique; celui-ci se dilate d'abord; ensuite, après la formation de cloisons qui en divisent la cavité, il se transforme, sur le point où le ganglion se forme, en une espèce de peloton. Le mésenchyme se condense à la périphérie de cette formation, de manière à constituer une capsule; il se condense aussi dans les cloisons pour en augmenter l'épaisseur et la résistance. De nouvelles trabécules se forment, qui subdivisent les cavités primitives en cavités secondaires ou sinus lymphatiques. Plus tard seulement se forment les follicules lymphatiques par l'accumulation de petits éléments arrondis, mononucléés, qui, d'abord, sont épars dans le mésenchyme des trabécules et à la périphérie de la formation en question.

Les ganglions lymphatiques des oiseaux peuvent donc être considérés comme une modification particulière d'un gros tronc lymphatique. Ce mode de développement est plus simple que chez les mammifères, chez lesquels la lymphoglande se forme, non point le long du cours d'un unique et gros vaisseau lymphatique, mais le long d'un groupe de vaisseaux lymphatiques, le plus souvent de petit calibre, et, en outre, le réseau interrompt les sinus.

(1) *Periodico del Laborat. di Anàt. norm. della R. Univ. di Roma*, vol. XII, fasc. 4, 1907.



16. — T. MARCORA.

Quelques observations sur le développement de la muqueuse gastrique (1).

Les recherches de l'A. ont été exécutées sur des fœtus de lapin, de chat et d'homme.

Relativement à la différenciation des diverses cellules épithéliales de la muqueuse gastrique, l'A. affirme que les cellules de l'épithélium de revêtement sont les premières à se différencier, puis viennent les cellules adélomorphes, et en dernier lieu les cellules délomorphes. Les canalicules de sécrétion de ces dernières cellules commencent à apparaître peu après la moitié de la vie fœtale, et, déjà, au commencement du dernier tiers de vie intra-utérine, tout le réseau qu'ils forment apparaît développé. D'autre part, à la naissance, les cellules délomorphes ne fonctionnent pas encore, comme le démontre l'absence d'acide chlorhydrique.

Dans son étude, l'A. a observé, dans l'œsophage des embryons, les îles d'épithélium gastrique déjà observées par Ruckert, Schridde et Schaffer. Il a vu aussi, dans l'œsophage, l'épithélium cilié, et cela non seulement dans les fœtus humains, mais encore dans ceux de chat et de lapin.

---

17. — R. BALLI.

Organes rudimentaires de l'appareil génital mâle. Description, développement et signification de ces organes (2).

C'est une dissertation de libre-docence, dans laquelle sont rapportés aussi les résultats de recherches originales.

L'A. peut affirmer que le segment distal du canal génital, correspondant en tout ou en partie au vagin de la femme, donne lieu, chez le mâle, à l'utricule prostatique. Pour ce motif, d'après les caractéristiques de son épithélium (produisant de la kérato-hyaline, du glycogène, etc.), d'après la structure de ses parois et la structure papillaire spéciale du derme de la muqueuse, la dénomination de *vagin masculin* pour ces organes serait plus juste que celle d'utricule prostatique.

L'épithélium qui tapisse l'utricule prostatique varie avec l'âge de l'individu; plat, stratifié dans le fœtus et chez le nouveau-né, il devient cylindrique ou cylindro-conique stratifié chez l'adulte. Par suite de conditions particulières (présence de calculs, sécrétion abondante, embouchure des

(1) *Bollett. della Società Med.-Chir. di Pavia*, 1906.

(2) Modena, G. Ferraguti e C., 1908.

conduits éjaculateurs dans l'utricule prostatique), l'épithélium peut devenir, en tout ou en partie, prismatique simple non cilié.

---

18. — G. FAVARO.

Le canal et les vaisseaux caudaux chez les Amniotes spécialement en ce qui concerne l'espèce humaine (1).

Dans ce travail, qui sert de complément à d'autres précédents sur la circulation caudale chez les cyclostomes, chez les poissons et chez les amphibies, l'A. s'occupe du canal et des vaisseaux caudaux chez les Amniotes. Parmi les reptiles, il a étudié les espèces *Stellio vulgaris*, *Lacerta muralis*, *Tropidonotus natrix* et *Cistudo europaea*; parmi les oiseaux, le *Gallus domesticus*; parmi les mammifères, des fœtus de *Bos taurus*, de *Mus decumanus*, des fœtus et des nouveau-nés de *Felis domestica*, des adultes et des fœtus de *Homo sapiens*.

Chez le *Stellio*, le canal caudal, circonscrit à intervalles par des arcs hémaux complets jusqu'aux dernières vertèbres, est limité, pour le reste, par une épaisse membrane fibro-élastique, sur la surface externe de laquelle s'insèrent des petits faisceaux des muscles caudaux. Dans le canal, outre l'aorte caudale, on observe des rameaux sympathiques et des ganglions sympathiques. Chez la *Cistudo*, les arcs hémaux sont peu développés, mais, par contre, il y a une robuste paroi fibreuse qui entoure étroitement l'aorte caudale, laquelle présente une tunique propre, très épaisse; dans le canal caudal, la veine caudale fait défaut. Chez le poulet, le canal n'est jamais entièrement entouré par le squelette, les hémapophyses étant rudimentaires. Chez le bœuf, on trouve que les hémapophyses, dans le segment caudal moyen, apparaissent sous forme de reliefs longitudinaux recoquillés, la concavité tournée en haut. Ils n'arrivent pas à se fondre sur la ligne médiane, toutefois, à leur niveau, le canal caudal apparaît presque entièrement circonscrit par le squelette. Vers le segment distal, les hémapophyses se réduisent graduellement jusqu'à disparaître. Souvent, l'aorte caudale apparaît tout d'abord déplacée de la ligne médiane, puis elle l'abandone définitivement pour se diviser en deux rameaux. Dans le segment moyen de la queue de *Mus*, on a des arcs hémaux complets.

Chez l'homme le canal caudal est constant; il a la forme d'un entonnoir écrasé de l'avant à l'arrière, avec sommet distal et base crâniale. La paroi dorsale est plane en sens transversal et elle est formée par la surface antérieure du coccyx, avec le périoste respectif, et par une lame fibreuse

(1) *Archivio di Anatomia e di Embriologia*, vol. VI.

qui revêt presque complètement cette surface. Dans ses parois latérales se trouveraient quelques faisceaux de la couche profonde du ligament sacro-coccygien antérieur. La partie ventrale apparaît concave en sens transversal; d'ordinaire elle est seulement fibreuse et correspond à la plus grande partie du ligament sacro-coccygien antérieur, que l'A. décrit soigneusement.

A la base du canal caudal se trouve son orifice d'entrée, limité ventralement par un bord falciforme. Le sommet du canal se replie brusquement, immédiatement après la dernière ou l'avant-dernière vertèbre coccygienne, en direction postérieure vers les téguments. Dans le second cas, la dernière vertèbre coccygienne est déplacée dorsalement à l'avant-dernière.

L'A. décrit ensuite le mode de se présenter du canal caudal dans des fœtus de 58, de 70, de 120 et de 160 mm Dans un de ceux-ci (fœtus de 120 mm.), il trouva un arc hémal complet en correspondance de la moitié inférieure de la 1e vertèbre. Il rencontra un second cas d'arc hémal, mais rudimentaire, chez un petit garçon de 15 jours; un troisième cas chez une petite fille d'un mois et demi; deux autres cas chez des adultes.

---

19. — E. GIACOMINI.

Recherches ultérieures sur les restes du sac vitellin, des involucres embryonnaires et de leurs vaisseaux respectifs chez les tortues et chez les crocodiles (1).

L'A. donne une description détaillée des restes du sac vitellin et des involucres embryonnaires des tortues et des crocodiles.

Le sac vitellin des tortues à peine écloses est assez grand, de forme ovoïdale, et il occupe une grande partie de la cavité abdominale. Il s'insère directement sur une anse de l'intestin moyen. A ce sac arrivent deux artères omphalo-mésentériques, et la veine vitelline en part. Il continue à fournir du matériel vitellin à la petite tortue; quelques jours après la naissance, il commence à présenter un mouvement de lente régression et à diminuer peu à peu de volume; il devient sphérique et se réduit, en dernier lieu, à la grosseur d'une graine de chanvre ou d'un grain de millet, ou bien il apparaît comme un petit tubercule, adhérant, par une large base, à l'intestin. Il reste ainsi même chez des individus âgés de plusieurs années; chez l'adulte, on trouve à sa place un relief de forme ovale ou ronde, ou bien un petit enfoncement (ombilic intestinal); une artère omphalo-mésentérique persiste également, plus rarement les deux; la veine devient veine duodénale.

(1) *Memorie della R. Accad. delle Sc. dell'Istit. di Bologna*, t. IV, 1907.

Le sac vitellin, examiné peu après qu'il s'est inséré dans la cavité abdominale, laisse voir qu'il est parcouru à l'intérieur par de nombreux appendices, qui, sortant de sa paroi en manière de villosité, se dirigent vers le centre et en remplissent presque toute la cavité, puisque dans le milieu seulement de celle-ci on peut trouver une certaine quantité de jaune non parcouru par des appendices. Un fait notable, c'est que, tandis que l'artère vitelline se distribue à la surface du sac vitellin, la veine, qui est beaucoup plus grosse que l'artère, ne reçoit pas de rameaux de la surface du sac vitellin, mais, par son tronc principal, pénètre directement dans la masse du vitellus, où elle se ramifie, en se mettant en rapport avec les capillaires des appendices, lesquels en forment les racines. Les appendices sont constitués par un réseau de délicats vaisseaux sanguins avec mailles plus ou moins larges, lesquelles se rapetissent ensuite, se modifient et s'altèrent à mesure que s'opère la régression du sac. Sur les capillaires sanguins, accompagnés de rare tissu connectif, s'implantent de grandes cellules entodermiques vitellines (épithélium des appendices), qui se continuent ensuite avec celles qui revêtent la paroi interne du sac (épithélium de la paroi). Les appendices ont la fonction d'élaborer et d'absorber le jaune.

Avec la diminution du volume du sac, les appendices diminuent de hauteur; toutefois ils persistent, bien que modifiés, alors même que le sac est descendu à la grosseur d'un pois. En dernier lieu ils se réduisent en nombre, et ceux qui persistent sont devenus très courts. Les derniers stades de régression du sac ne se prêtent pas à une description générale, parce qu'ils procèdent d'une manière très variée d'un cas à l'autre.

Chez les petites tortues nées depuis peu et chez les *Emys* recueillis au printemps de l'année successive à leur naissance, l'aire de l'ombilic cutané est encore visible sur la face externe du bouclier ventral. A la face péritonéale de l'ombilic cutané, adhère un petit corps, de forme sphérique ou ovoïdale, qui saille dans la cavité viscérale, côtoyé par les veines abdominales qui courent en avant, vers le foie, et qui semblent dériver des veines allantoïdiennes. Ce corps est identique au corps allantoïdien que l'A. a déjà décrit chez la *Lacerta* et chez le *Tropidonotus*.

En étudiant les vaisseaux allantoïdiens, l'A. a trouvé que, chez les tortues, les veines abdominales de l'adulte dérivent de la conservation de la portion intra-abdominale des veines allantoïdiennes, en rapport avec les veines ischiatiques au moyen d'un rameau, lequel seul serait homologue aux véritables veines abdominales des autres reptiles. C'est pourquoi les veines abdominales des tortues peuvent encore mériter le nom de veines ombilicales.

Une comparaison instituée entre les crocodiles et les chéloniens démontre que la structure des appendices pariétaux et celle de l'épithélium de leur sac vitellin se ressemblent; structure qui, au contraire, diffère de celle du sac

vitellin des sauriens et des ophidiens; enfin, que les processus de régression de l'organe du vitellin, étudiés chez les tortues et chez les crocodiles, présentent également une ressemblance parfaite.

20. — G. MARRO.

Recueil et étude de variations crâniennes chez des criminels et chez des aliénés (1).

L'A. rapporte les anomalies suivantes:

1. Un osselet sur le point où se réunissent les os malaire, frontal et grande aile du sphénoïde (osselet post-orbitaire de Maggi);
2. Un osselet correspondant à la fontanelle orbitaire de Pozzi;
3. Un os nasal droit divisé en deux morceaux: un supérieur, triangulaire; l'autre, inférieur, trapézoïde;
4. L'os nasal unique, par la fusion des deux os nasaux, est parcouru, en correspondance des deux angles latéraux inférieurs, par deux sutures qui isolent deux morceaux triangulaires;
5. Absence de la suture intervasculaire sur la ligne médiane, coïncidant avec une suture latérale sur l'os nasal gauche;
6. Os nasaux larges en haut et en bas, étroits au milieu;
7. Osselet dans la suture zygomatico-maxillaire droite;
8. Lamelle osseuse superposée à la squame du temporal droit, immédiatement en arrière du processus zygomatique;
9. Un grand os fontanellaire astérique (dans le même crâne une fossette digastrique large et en forme de losange).

21. — G. MARRO.

A propos de deux nouvelles dispositions de la paroi médiale de l'orbite (2).

La première des deux nouvelles dispositions décrites par l'A. consiste en ce que l'*os planum* s'étend en arrière, non seulement jusqu'à exclure de la paroi médiale de l'orbite le corps du sphénoïde, mais encore jusqu'à fermer en haut, avec son bord inférieur, l'incisure sphéno-palatine de l'os palatin et à la transformer en un trou.

Dans la seconde disposition, l'*os planum* était divisé en une portion antérieure et en une portion postérieure; derrière la portion postérieure, la

(1) *Ann. di Fren. e Scienze affini del R. Manicomio di Torino*, vol. XVII, 1907.
(2) *Annali di Fren. e Scienze affini*, vol. XVII, 1907.



paroi médiale de l'orbite était formée par un processus descendant de l'os frontal, et, sous ce processus, par un osselet qui prolongeait, en haut, le processus orbitaire de l'os palatin. Derrière encore, entre ces formations et le corps du sphénoïde, il y avait une autre pièce osseuse isolée. En désarticulant la préparation, l'A. a pu voir que cette dernière pièce osseuse correspondait à l'*os planum* d'un segment postérieur du labyrinthe ethmoïdal qui s'était ossifié et simplement juxtaposé au segment antérieur. Dans le travail, l'A. expose diverses hypothèses pour expliquer les dispositions indiquées; nous nous abstiendrons de le suivre dans ce champ.

---

22. — A. PIZZORNO.

Sur une intéressante variété des rameaux de l'arc de l'aorte (1).

Chez un adulte, qui ne présentait pas d'autre variété artérielle, l'arc aortique était normal comme forme et comme position. De cet arc, en correspondance de l'union de sa portion horizontale avec sa portion ascendente, prenait origine un seul tronc artériel, de volume assez notable, qui, après un trajet d'un centimètre et demi, donnait, comme rameaux collatéraux, les deux sous-clavières. Par ses rapports, la sous-clavière gauche était normale; la droite, pour atteindre l'espace interscalénique, passait derrière l'œsophage. Le tronc, poursuivant obliquement en haut et à droite, à la hauteur de 2 cm. au-dessous du cartilage thyréoïde, se divisait en deux troncs, dont le droit continuait dans la direction du tronc principal et formait la carotide primitive droite, tandis que la branche gauche se dirigeait à gauche, croisant obliquement la trachée presque immédiatement au-dessous du cartilage thyréoïde et formait la carotide primitive gauche. — Les deux carotides primitives se divisaient ensuite comme d'ordinaire. Les nerfs récurrents embrassaient la sous-clavière des deux côtés.

---

23. — F. LIVINI.

Le proencéphale d'un Marsupial (2).

L'A. décrit d'abord la forme externe du proencéphale de *Hypsiprymnus rufescens*, ensuite les faisceaux de fibres myéliniques mis en évidence sur les coupes avec la méthode Weigert.

Relativement à la conformation externe, l'A. observe l'absence du corps

(1) *Atti e Rendiconti dell' Accad. delle Scienze, Lett. ed Arti degli Zelanti di Acireale*, vol. X, 1899-1900.

(2) *Archivio di Anatomia e di Embriologia*, vol. VI, 1907.



calleux. Dans le *neopallium* il existait seulement quelques sillons, que l'A. décrit et illustre avec des figures; le rhinencéphalon apparaît, au contraire, considérablement développé.

La description de l'architecture interne ne se prête pas à un résumé, c'est pourquoi nous renvoyons au travail original.

---

24. — G. SALA.

Sur la fine structure des centres optiques des oiseaux (1).

C'est la troisième note que l'A. publie sur cette question (2). Il s'occupe maintenant du toit optique et du *nucleus dorsalis anterior medialis thalami*.

Dans le toit optique, les précédents observateurs avaient distingué un nombre variable de couches; l'A. croit qu'il est impossible de faire une division en couches, à cause de la complication de l'organe et de la variabilité des zones dans les diverses régions de celui-ci et chez les diverses espèces d'oiseaux. Quoi qu'il en soit, il trouve que la distinction faite par Kölliker et modifiée par Ris est la plus rationnelle.

Dans la partie la plus externe du toit, l'A. a obtenu, avec l'imprégnation noire, la coloration d'un entrelacs serré et compliqué de fibres provenant du *tractus opticus*; outre ces fibres, dans la couche arrivaient des prolongements nerveux et des rameaux collatéraux de cylindraxes appartenant à des cellules de la seconde et de la troisième couche.

Dans la couche des fibres myéliniques profondes du toit optique, on trouve toujours de gros éléments multipolaires avec robustes dendrites pourvus d'épines et avec prolongements nerveux qui se comportent de diverse manière: c'est-à-dire que, dans quelques cas, le prolongement se bifurque; une branche se porte dans les couches du toit, l'autre se porte entre les fibres myéliniques profondes; dans d'autres cas, le prolongement se porte dans les couches du toit sans donner de rameaux, ou bien il se porte entre les fibres myéliniques profondes; enfin, dans d'autres cas, il s'épuise en se divisant et en se subdivisant à plusieurs reprises dans la zone des fibres myéliniques profondes.

En appliquant la méthode de Cajal, au nitrate d'argent réduit, l'A. a pu colorer, dans la région profonde du toit, une série de cellules caractéristiques par leur volume et par le fait qu'elles possèdent un unique prolongement. Le corps cellulaire présente une structure réticulaire compliquée;

---

(1) Pavia, Tip. cooperativa. 1907.

(2) Voir *Arch. it. de Biol.*, t. XLVI, p. 314 et t. XLVIII, p. 478.



le prolongement émet de fins rameaux collatéraux, et, dans quelques cas, il se bifurque à courte distance du corps cellulaire.

Le *nucleus dorsalis anterior medialis thalami*, traité par la réaction noire, apparaît presque entièrement constitué de nombreuses formations spéciales et curieuses, qui se trouvent en rapport avec des fibres grossières d'épaisseur notable. Ces fibres présentent, à leur extrémité, un renflement en buisson, pourvu de nombreux appendices filamenteux généralement courts. Le riche réseau vasculaire qui se trouve dans le noyau est, en grande partie, revêtu et entouré par ces filaments.

---

25. — G. MARRO.

Sur la *foveola coccygea* (1).

L'A. décrit quatre cas typiques de *foveola coccygea*: l'un se rapporte à une préparation de l'Institut anatómique de Turin; il observa les trois autres chez trois jeunes garçons phrénasténiques du manicome de Turin. Dans deux observations, la *foveola* correspondait précisément au coccyx; dans les deux autres elle correspondait au contraire à la dernière vertèbre sacrée. Dans toutes les observations, la fossette n'était pas exactement située sur la ligne médiane, mais elle était déplacée à droite ou à gauche; enfin, dans toutes, la cavité infundibulaire était dirigée en haut et en arrière.

(1) *Arch. di Psichiatria, Medicina legale e Antrop. crim.*, vol. XXVIII, 1907.



Sur la fonction de l'hypophyse (1)

par le Prof. **A. GEMELLI**, des Frères Mineurs.

(Laboratoire du Couvent de l'*Immacolata*, Milan).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Dans un précédent travail, qui a paru dans ces Archives (2), j'ai résumé les résultats de mes recherches sur la fine structure et sur la fonction de l'hypophyse; je me propose maintenant de rapporter brièvement ici les résultats obtenus au moyen de l'ablation de cet organe, résultats qui confirment et éclairent ceux que j'ai déjà mis en lumière dans des travaux précédents sur la fonction de cet organe (3).

Les recherches instituées pour déterminer la signification anatomique et fonctionnelle de l'hypophyse cérébrale ont présenté une notable augmentation dans ces dernières années; mais, si, sans aucun doute, les résultats obtenus jusqu'ici ont été importants, si les hypothèses émises pour interpréter ces résultats ont été nombreuses, nous devons cependant reconnaître que ce que nous savons est encore trop peu de chose pour nous permettre d'établir, ne fût-ce même qu'à grands traits, la physiologie de cet organe et sa signification morphologique.

Certainement sa position anatomique est telle, que, surtout si

---

(1) *Memorie Accad. Pont. N. Lincei*, Roma, vol. XXVI, 1908. — *Folia Neurobiologica*, Groningen, novemb. 1908.

(2) *Arch. ital. de Biol.*, t. XLVII, p. 185, 1907.

(3) La liste de ces travaux a déjà été rapportée dans ces *Archives*, t. XLVII, p. 185, note 2. — A cette liste il faut ajouter les travaux publiés depuis par l'A. dans: *Arch. per le Scienze Mediche*, vol. XXX, n. 27, 1907. — *Anatomischer Anzeiger*, B. XXXI, 1907. — *Atti del Congresso dei Naturalisti italiani del 1906*, publ. nel 1907. — *Atti Società italiana Sc. naturali*, seduta 17 nov. 1907. — *Atti Società Med. Biol.*, Milano, vol. III, fasc. 1, 1908. — *Rivista Fisic. Mat. e Sc. Nat.*, agosto 1908.

l'on considère ses rapports anatomiques, on est amené à penser que ce n'est pas sans cause que les variations morphologiques se sont déterminées de manière à l'enfermer au fond de la selle turcique, où il est singulièrement défendu et isolé de tout autre organe, arrosé toutefois par un réseau vasculaire très riche et en rapport intime de continuité avec des organes très importants.

Ce fut seulement grâce aux études récentes sur les glandes dites *à sécrétion interne* qu'une réelle contribution fut apportée à cette question. Cela eut lieu alors que les recherches de Cl. Bernard permirent d'établir qu'il y a deux catégories de glandes: les unes qui versent le produit de leur activité dans le torrent circulatoire; les autres qui extraient du sang certains principes qu'elles élaborent ultérieurement. Ce concept fut ensuite notablement modifié, quand les recherches de Brown-Séquard eurent démontré que les glandes appelées jusqu'alors *vasculaires sanguines* devaient être interprétées comme des glandes à *sécrétion interne*. On comprit que l'hypophyse devait être rangée parmi ces dernières.

C'est spécialement aux anatomistes qu'on doit les résultats auxquels on arriva les années suivantes, et ce furent précisément les observations faites au point de vue anatomique par Stieda et par Rogowitsch (lesquels étudièrent spécialement les rapports entre l'hypophyse et la thyréoïde) qui ramenèrent l'attention sur la fonction de cet organe.

Le fait affirmé par plusieurs auteurs, qu'il y a une grande ressemblance de structure entre l'hypophyse et la thyréoïde, fut cause que, lorsqu'on eut établi la physiologie de la thyréoïde, on s'empressa d'appliquer aussi à l'hypophyse l'abondante moisson de faits et d'idées qui, précisément dans ces années, s'étaient accumulés sur la thyréoïde.

Il faut ajouter à cela l'intérêt suscité par Marie, quand il publia le premier travail sur l'anatomie pathologique de l'hypophyse dans l'acromégalie, et lorsque, le premier, il émit l'hypothèse que l'acromégalie était due à une néoformation de l'hypophyse.

Ce furent là les premières données expérimentales sur la fonction de l'hypophyse, et ces données ouvrirent la voie aux observateurs qui s'occupèrent ultérieurement de cet organe.

Je n'ai point l'intention de rapporter ici toutes les recherches qui, dans les temps successifs, furent faites pour établir quelle est la fonction de cet organe; je l'ai déjà fait dans mes travaux précédents. Qu'il me suffise de faire observer que, durant ces recherches, on suivit quatre voies, en cherchant à étudier:

1) les effets consécutifs à l'ablation de l'hypophyse;

2) les effets déterminés par des injections d'extraits et de sucs de l'hypophyse;

3) les effets des excitations directes (mécaniques, chimiques et électriques) de l'hypophyse;

4) les variations dans la fonction hypophysaire, ou bien en conditions spéciales, ou bien en rapport avec les fonctions d'autres organes, ou bien encore dans des processus morbides déterminés.

Déja, il y a plusieurs années, j'avais essayé la première de ces voies; c'est d'ailleurs celle qui se présente comme la plus indiquée au physiologiste, parce que, en enlevant ou en détruisant un organe donné, on arrive à déterminer les altérations qui résultent de l'absence ou de l'insuffisance de sa fonction.

Des difficultés de technique et de milieu ne me permirent pas d'arriver à mon but et me détournèrent bien vite de cette voie; je me retournai alors du côté de l'expérimentation indirecte. Celle-ci se prêtait très bien, parce que les recherches importantes accomplies par une longue série d'observateurs, sur d'autres glandes à sécrétion interne (thyréoïde, parathyréoïde, capsules surrénales, etc.), avaient déjà ouvert la voie, montrant quels sont les moyens les meilleurs et les plus sûrs. Les résultats obtenus de cette manière avaient, en outre, une valeur spéciale, pour une raison qu'il est bon de rappeler.

Comme on le sait, l'hypophyse se compose de trois parties, que j'ai soigneusement décrites dans mes travaux précédents, c'est-à-dire d'un lobe nerveux et d'un lobe glandulaire, ce dernier, à son tour, constitué par une portion postérieure et par une portion antérieure. Or, comme il est impossible, chez l'animal vivant, de séparer les trois portions, parce qu'il n'y a pas, entre elles, simple contiguïté anatomique, on comprend que l'ablation de l'hypophyse n'a qu'une valeur très relative, puisqu'on ne peut pas séparer les effets, pour les attribuer à une portion plutôt qu'à l'autre. L'expérimentation indirecte, au contraire, a l'avantage de permettre à l'observateur d'agir électivement sur chacune des trois portions, de manière qu'il puisse attribuer à chacune d'elles les résultats obtenus. Ce n'est donc qu'après être parvenu, au moyen de l'expérience indirecte, à déterminer la fonction des différentes portions, que l'on peut aller de l'avant et parvenir à déterminer les effets de l'ablation.

J'ai suivi cette voie, et les résultats obtenus ne démontrent l'excellence de la méthode.

Je me propose, dans ce travail, de rapporter les résultats ob-

tenus au moyen de l'ablation de l'hypophyse, renvoyant le lecteur à mes travaux précédents pour ce qui concerne les résultats obtenus avec l'expérimentation indirecte.

L'ablation de l'hypophyse fut tentée par un grand nombre d'auteurs. Il n'est certainement pas nécessaire de démontrer que les contradictions entre les conclusions des auteurs qui ont tenté l'hypophysectomie sont nombreuses et graves. Les méthodes qui ont été suivies sont au nombre de quatre, ou du moins on peut facilement ramener à ce nombre les diverses modifications qui ont été essayées. On opéra: par la voie pharyngienne (Dastre, Marinesco, Vassale et Sacchi, Gatta, Gaglio, Friedmann et Maas, Caselli, Dalla Vedova, Fichera); par la voie sphéno-palatine (Caselli, Pirrone); par la voûte crânienne (Gley, Lo Monaco et Rynberk); par la fosse temporale (Paulesco).

Les conséquences de l'hypophysectomie sont très différentes suivant les divers auteurs. Selon quelques-uns, l'animal ne survit que pendant une courte période de temps, qui va de 24 heures (Paulesco) à 37 jours (Vassale et Sacchi) et même à 53 jours (Dalla Vedova); suivant d'autres, l'animal peut survivre indéfiniment (Lo Monaco et Van Rynberk, Fichera, Friedmann et Maas, Gaglio); et l'accord n'existe pas davantage entre ceux qui admettent que l'hypophysectomie est mortelle.

La variété des symptômes décrits ne pourrait pas être plus grande. Vassale et Sacchi, Pirrone trouvent que les animaux ainsi opérés sont abattus, apathiques, somnolents; mais Dalla Vedova et Paulesco nient que ces phénomènes soient caractéristiques; les mouvements fibrillaires, les secousses musculaires, l'incurvation du dos, la rigidité de la nuque et du train postérieur, l'allure parético-spartique vus par Vassale et Sacchi, Pirrone, Caselli, etc., seraient niés, du moins comme phénomènes caractéristiques, par d'autres auteurs (Dalla Vedova, Paulesco), qui les regardent comme des phénomènes transitoires.

Vassale et Sacchi trouvent que les animaux hypophysectomisés présentent de la polyurie; Gatta trouve de l'albuminurie; Caselli, le premier, voit que, dans l'urine des animaux opérés, il y a du sucre, et, au contraire, Pirrone, Paulesco, Dalla Vedova ne trouvent ni albumine, ni sucre. Et l'accord n'est pas plus grand relativement aux résultats des destructions partielles de l'hypophyse.

Tandis que Dalla Vedova et Paulesco estiment que des fragments, même microscopiques, d'hypophyse peuvent sauver l'animal opéré, Vassale et Sacchi sont d'avis que la destruction, même d'une moitié de l'hypophyse, suffit, après une période de temps plus ou moins

longue, pour conduire l'animal à la mort, laquelle est précédée de symptômes caractéristiques de cachexie.

L'état de la question étant tel, j'ai cru opportun de reprendre ces expériences.

Déjà, il y a quelques années, comme je l'ai dit, j'avais tenté à plusieurs reprises l'hypophysectomie. Je m'étais servi, dans ce but, d'abord de la méthode de Vassale et Sacchi, puis j'avais aussi imaginé une méthode très analogue à celle qui fut employée plus tard par Paulesco. Les animaux que j'employai de préférence furent des chiens, des chats et des lapins.

Mes animaux, cependant, mouraient tous, le plus souvent dans une période variable de 7 à 8 jours; quelques-uns survécurent jusqu'à 30 jours. Ils présentaient une symptomatologie diverse. Tantôt on avait l'ensemble complet des phénomènes décrits par les auteurs (Vassale, Sacchi, Pirrone), tantôt on avait la symptomatologie donnée par Caselli, tantôt celle de Pirrone, tantôt les animaux étaient seulement cachexiques.

Les troubles moteurs étaient divers. Dans quelques cas, on avait rigidité des membres postérieurs, incurvation du dos, rigidité des muscles de la nuque, contractions fibrillaires, contractions tonicocloniques; dans d'autres cas, ces phénomènes se présentaient isolés et diversement associés. Les troubles psychiques étaient plus constants. Les animaux étaient abattus, apathiques, somnolents; des chats, féroces avant l'acte opératoire, devenaient doux. Quant au système respiratoire, parfois, rarement cependant, on avait ralentissement de la respiration les jours qui suivaient immédiatement l'acte opératoire. Relativement au système digestif, l'anorexie était constante les premiers jours; ensuite il apparaissait quelquefois de la boulimie et de la polydipsie.

La polyurie était fréquente, quelquefois accompagnée d'apparition de sucre, et d'autres fois d'albumine.

La température était notablement abaissée, d'une manière presque constante, les premiers jours après l'acte opératoire.

Naturellement, étant donnée cette variabilité dans la symptomatologie, j'eus toujours le soupçon qu'elle n'était pas caractéristique et que l'apparition des phénomènes susdits était due à une tout autre cause que l'ablation de l'hypophyse.

J'instituai alors des recherches de contrôle et je soumis différents animaux aux mêmes actes opératoires, en laissant cependant intacte l'hypophyse. Dans un grand nombre de cas, je vis apparaître les mêmes phénomènes. Quelques animaux, cependant, guérirent parfaitement en quelques jours, ce qui peut s'expliquer, si l'on

pense que, quand on a ouvert la cavité crânienne, on accomplit, pour extirper l'hypophyse, des manœuvres qui sont de nature à léser plus ou moins profondément, suivant les cas, les parties cérébrales environnantes. Or, comme il n'est pas toujours possible, dans les expériences de contrôle, d'exécuter exactement ces manœuvres, on comprend qu'il y ait des différences dans la symptomatologie.

D'autre part, la différence dans la symptomatologie, avec les diverses méthodes, peut s'expliquer, quand on songe à la diversité de la technique employée: dans quelques cas, comme chez les animaux qui sont opérés par la voie temporale, la destruction est si importante qu'elle représente, à elle seule, un tort grave pour l'animal; chez les animaux opérés par la voie buccale, les infections à travers la brèche pratiquée dans le sphénoïde sont fréquentes.

La même méthode employée dans la destruction de l'hypophyse peut être cause de différences dans la symptomatologie. Ainsi, par exemple, l'emploi de l'acide chromique (Vassale et Sacchi) n'échappe pas à l'objection que celui-ci peut avoir une diffusion capable de provoquer des lésions des parties environnantes. De plus, il est facilement transporté au moyen du liquide céphalo-rachidien et par les vaisseaux lymphatiques. Et il ne suffit point, pour parer à cet inconvénient, de piquer la glande avec une pipette capillaire remplie d'acide chromique, comme Vassale, dans une note ultérieure, a suggéré de le faire. On ne peut recourir à cet expédient, parce que, comme l'observe Fichera, le doute subsiste toujours que de petites parties de tissu hypophysaire puissent échapper à l'action nécrotisante du caustique, de sorte que la destruction peut être incomplète. L'emploi du thermocautère est aveugle, et par conséquent il n'est pas à conseiller.

Il faut observer aussi que quelques phénomènes apparaissent si rapidement qu'on ne s'explique pas qu'ils puissent être des manifestations de l'absence de la fonction hypophysaire. L'apparition du sucre dans les urines ne peut s'expliquer que si l'on pense à la possibilité de produire des lésions des parties qui environnent le cerveau (*tuber cinereum*, troisième ventricule, etc.).

Je pensai ensuite à adopter la méthode de Lo Monaco et Van Rynberk, mais je l'abandonnai bientôt, parce qu'elle n'échappe pas à l'objection que l'écrasement n'équivaut pas à l'ablation et parce qu'il n'est pas possible d'avoir aussitôt un contrôle direct du résultat de l'acte opératoire, car on ne peut pas constater si toute l'hypophyse a été détruite.

Si toutes ces raisons me confirmaient dans l'opinion que la phénoménologie n'était pas caractéristique de l'insuffisance hypophysaire, d'autre part je ne pouvais négliger le fait que les cas de Vassale et Sacchi et ceux de Dalla Vedova démontraient que la destruction totale de l'hypophyse était mortelle, tandis que de petites portions de tissu suffisaient pour sauver l'animal. En outre, les expériences indirectes que j'avais accomplies dans les précédentes recherches démontraient que l'hypophyse est un organe nécessaire à l'économie de l'organisme animal, soit comme organe à fonction antitoxique (lobe glandulaire), soit comme organe ancillaire du rein (lobe nerveux).

Je résolus donc de reprendre les recherches, et, après de nombreuses tentatives infructueuses, je parvins à obtenir des résultats qui peuvent être regardés comme positifs. La raison du succès est peut-être due surtout à une amélioration personnelle de la technique opératoire, amélioration obtenue grâce à un long exercice.

Je commençai cette nouvelle série de recherches en choisissant les grenouilles comme animaux d'expérience.

Ainsi que l'a déjà fait observer Gaglio, les graves difficultés que l'on rencontre dans l'hypophysectomie, en opérant sur des mammifères, sont facilement surmontées quand on opère sur les grenouilles, chez lesquelles l'ablation de l'hypophyse réussit d'une manière absolument idéale.

La technique suivie était la suivante. — Après avoir anesthésié la grenouille avec des vapeurs d'éther sulfurique, en le tenant pendant quelques minutes sous un entonnoir de verre, je l'attachais sur le dos, sur une tablette de liège. Je maintenais la bouche ouverte au moyen d'un petit appareil en bois que j'ai construit moi-même et qui servait en même temps à tenir la tête fixée contre la tablette dans la position voulue. Je déplaçais la langue en la tenant immobile avec un fil; je faisais une incision médiane de la longueur de deux ou trois centimètres sur la voûte de la bouche; je décollais les bords de la muqueuse et je mettais l'os parabasal à découvert. Cet os a la forme d'une croix. Avec une petite gouge j'en faisais sauter une esquille de la partie centrale et je parvenais ainsi à mettre à découvert la face inférieure du cerveau. Je me convainquis bien vite, cependant, que la gouge, bien qu'employée avec précaution, était un instrument peu sûr, et je me servis d'un trépan dont la couronne était de deux mm. environ. Comme le fait justement observer Gaglio, lorsque la rondelle osseuse est enlevée, l'hypophyse apparaît un peu au-dessus du bulbe, à travers la mince dure-mère. Il suffit alors d'inciser

longitudinalement la dure-mère et de saisir l'hypophyse avec une pince. L'ablation se fait ensuite avec la plus grande facilité. Après avoir remis la rondelle en place, je suturais les bords de la muqueuse. Les grenouilles opérées étaient: ***Rana temporaria, Rana esculenta.***

Des nombreuses grenouilles que j'opérai de cette manière, la plupart moururent par suite d'accidents divers, dont le plus fréquent fut l'infection de la cavité crânienne. Je parvins cependant à en maintenir plusieurs en vie. Six d'entre elles vécurent, respectivement, 72, 65, 82, 90, 120, 140 jours et moururent pour des causes étrangères, diverses, accidentelles. Cinq autres furent sacrifiées au bout de quatre mois après l'acte opératoire; quatre autres furent sacrifiées au bout d'un an; cela pour qu'on pût faire l'examen histologique et démontrer que l'ablation de l'hypophyse avait été complète. Quatre autres sont encore vivantes aujourd'hui, un an et demi après l'acte opératoire.

L'hypophysectomie, chez les grenouilles, est un acte opératoire très facile, si l'on a soin de suivre avec exactitude la technique que j'ai indiquée. On peut faire en sorte qu'il n'y ait pas d'émorragie, la blessure se referme rapidement, et, au bout de quelques heures, les grenouilles ont repris leur vivacité.

Encouragé par ce succès je voulus tenter de nouveau l'hypophysectomie chez les mammifères.

J'ai choisi la méthode de Vassale et Sacchi et j'ai adopté les modifications de technique qui furent successivement proposées par Friedmann et Maas, par Caselli et par Dalla Vedova. Cette méthode présente assurément des inconvénients d'une certaine importance, mais il est relativement facile d'y remédier; en tout cas ils sont certainement moins graves que ceux que présentent les autres méthodes. Une brève comparaison montrera clairement l'exactitude de cette affirmation.

En effet, la méthode de Gley et celle de Lo Monaco et Van Rynberk sont des méthodes aveugles, parce que l'opérateur ne peut savoir exactement ce que son instrument a détruit, de sorte qu'il peut cesser d'opérer alors que quelques fragments de la glande ont encore échappé à l'écrasement; de plus, comme je l'ai déjà fait observer, ces deux méthodes n'échappent pas à la grave objection que l'écrasement n'équivaut certainement pas à l'ablation.

La voie sphéno-palatine et la voie temporale produisent des destructions trop importantes et trop graves pour que l'animal résiste à la gravité de l'acte opératoire. De plus je me suis convaincu

qu'il est très difficile de soulever suffisamment le lobe temporal pour permettre à l'opérateur de voir l'hypophyse et d'arriver sur celle-ci avec les instruments. Il faut observer aussi combien il est facile de léser la carotide qui se trouve à côté et en avant, et l'on comprendra immédiatement quelles difficultés on rencontre avec ces deux méthodes.

La méthode de Fichera est vraiment élégante, mais je ne suis pas parvenu à l'employer avec les mammifères; toutefois je dois faire observer que mon expérience, sous ce rapport, est trop insuffisante pour que je puisse prononcer un jugement sûr.

Pour toutes ces raisons, j'ai préféré la voie buccale, qui m'était plus facile aussi pour le motif que, précédemment, j'avais exécuté de nombreuses hypophysectomies par cette voie et que, comme je l'ai dit plus haut, j'étais parvenu à tenir l'animal en vie pendant une certaine période de temps. De plus, avec l'exercice, j'étais arrivé à la pratiquer avec rapidité et avec sûreté.

Comme animal d'expérience, je choisis le chat, et cela pour diverses considérations. Le chat a une conformation de la bouche qui se prête très bien pour l'application du trépan sur le basisphénoïde; de plus, pour des raisons que j'indiquerai plus loin, j'avais besoin d'avoir des animaux du même poids et du même âge. Cela, évidemment, est facile avec cet animal.

La technique suivie fut la suivante. — Après avoir fait à l'animal une injection de chlorhydrate de morphine (1 cgr. par kilogr. de poids) je procédais à la chloronarcose et je fixais l'animal en décubitus dorsal sur la table opératoire. Avec des ficelles, j'assurais, au moyen des dents, la mâchoire inférieure et la mâchoire supérieure; je mettais un coussin sous la tête et j'obtenais ainsi l'ouverture *maximum* de la bouche. La voûte palatine se trouvait maintenue inclinée de manière à obtenir l'écoulement des liquides. Je fixais la langue au moyen d'une pince et je la tirais à l'extérieur et en bas. Après avoir lavé la bouche avec soin, je procédais à l'acte opératoire, en observant scrupuleusement les règles aseptiques et antiseptiques. Je faisais d'abord une incision le long de la ligne médiane, à travers le voile du palais, de la longueur de trois ou quatre centimètres. Je décollais les bords de l'incision et je les fixais au moyen de deux petites pinces que je me suis fait fabriquer. En suivant les règles données par Dalla Vedova, je reconnaissais la voûte pharyngienne jusqu'à l'implantation du vomer; avec un tampon j'éloignais le mucus qui la revêt habituellement et je pratiquais une incision d'un centimètre et demi sur la ligne médiane, de manière que le centre de cette incision

fît intersection avec la ligne qui unit les bords postérieurs des apophyses ptérygoïdiennes. Ensuite je décollais un peu la paroi pharyngienne, puis le périoste et je mettais le sphénoïde à nu.

Chez le chat adulte, cet os est composé de deux parties: le présphénoïde et le basisphénoïde. C'est ce dernier qui forme le plancher de la selle turcique; par conséquent c'est sur lui qu'il faut porter le trépan. Pour le reconnaître, on procède de la manière suivante: on cherche, au moyen d'une sonde, une petite crête que présente le prébasisphénoïde et qui est très manifeste. Là où cesse cette crête, il y a une suture qui unit le présphénoïde au basisphénoïde; chez les animaux jeunes, elle est très manifeste et présente un petit disque cartilagineux, facilement reconnaissable à sa couleur blanchâtre. En suivant la ligne médiane, on trouve presque toujours un petit trou, que les auteurs (Lusckha, Landzert, Romiti, Maggi, Suchanek, Giacomini, Rossi, Sokolow, etc.) ont interprété comme le résidu du canal crânio-pharyngien. C'est sur ce point que l'on doit faire la crâniectomie.

Dans ce but, j'ai employé parfois une gouge, parfois une couronne de trépan. La gouge permet de faire avec facilité une brèche dont le plus grand diamètre est parallèle à la ligne médiane du sphénoïde. Le trépan a l'avantage de pouvoir être appliqué avec moins de difficulté et plus d'exactitude. Quelquefois, avec une gouge, j'ai élargi le trou obtenu avec le trépan. La brèche était de grandeur diverse, suivant l'âge et le développement de l'animal; elle oscillait entre 4-6 mm. de largeur et 6-7 mm. de longueur. On a presque toujours une hémorragie de peu d'importance, que l'on peut arrêter par le tamponnement. Lorsqu'on a ouvert aussi la table interne, on voit la dure-mère; on l'incise sur la ligne médiane, puis, avec une pince ou avec une cuillère, on extirpe l'hypophyse. C'est là le point délicat de l'acte opératoire; seul l'exercice fait acquérir la technique suffisante. Il est nécessaire de tourner l'instrument vers la partie postérieure de la selle turcique, dans laquelle est logée l'hypophyse. Le plus souvent, avec un peu de soin, on peut l'extraire tout entière; quelquefois elle se divise en ses deux lobes. L'hémorragie qui en résulte est peu importante; le liquide céphalo-rachidien coule abondamment. Je cherchais ensuite à remettre en place les bords de la dure-mère, j'obturais soigneusement la brèche osseuse avec du mastic anglais des dentistes, je suturais la brèche du voile du palais, je nettoyais avec soin et j'appliquais une couche de collodion à l'iodoforme.

Relativement aux inconvénients qui peuvent suivre l'acte opératoire, on doit observer que l'hémorragie est certainement le plus

fréquent et le plus gênant. L'ouverture des sinus est désastreuse, et j'ai pris l'habitude d'abandonner immédiatement les animaux chez lesquels cet accident se produit, en les réservant pour un autre but. Il ne convient pas non plus de recourir au tamponnement pour procéder, dans un second temps, à l'ablation de l'hypophyse, parce que, comme le fait observer Dalla Vedova, il est presque toujours suivi de complications infectieuses. L'hémorragie du diploé est moins grave, mais très gênante. Contre celle-ci, je recourais avec succès à l'adrénaline.

Avec cette méthode, j'ai opéré un grand nombre de chats, mais je ne tiendrai compte que de huit, parce que, chez ceux-ci seulement, l'acte opératoire n'eut aucune complication, et parce que, l'examen histologique démontra que, chez eux, l'hypophysectomie avait réellement été complète.

Chez ces huit animaux, l'acte opératoire procéda, dans son cours, sans inconvénients d'aucune sorte. Ces animaux, tenus à jeun pendant 24 heures, gisaient, pendant cette période de temps, apathiques et somnolents; ils ne présentèrent ni secousses fibrillaires, ni contractions musculaires, ni rigidité du train postérieur, ni incurvation du dos. Au bout des 24 heures, ils commencèrent à se mouvoir et à réagir aux stimulus externes; les premiers jours, on observa un notable amaigrissement, dû principalement au fait que la déglutition était très difficile et pénible. Au bout de quinze jours, tous avaient repris leurs habitudes, étaient devenus vifs. La température, basse durant les 24 premières heures, était ensuite redevenue normale. J'observai polyurie et polydipsie les cinq ou six premiers jours.

Ces animaux n'ayant présenté aucun phénomène digne de remarque, parmi ceux qui sont décrits par les auteurs comme effets de l'hypophysectomie, je les sacrifiai, quatre six mois après l'acte opératoire, quatre au bout de huit mois.

Je procédai à l'autopsie et à l'examen histologique du contenu de la selle turcique, pour m'assurer que l'ablation avait réellement été complète. Chez sept, l'hypophysectomie avait été totale (voir les fig. 1, 2, 3 et 4). Chez le huitième chat, l'ablation n'avait pas été complète, peut-être parce que je n'étais pas parvenu à extirper la glande sans la réduire en fragments. Il restait une partie du lobe nerveux et une partie de la portion postérieure du lobe glandulaire; la portion antérieure du lobe glandulaire avait été extirpée presque complètement. Ce qu'il y a de remarquable c'est que, dans ce cas, au-dessus du lobe nerveux et en continuité avec une petite partie de la portion glandulaire postérieure, on avait

la formation de nombreuses vésicules de grandeur diverse, constituées par une paroi dont l'épaisseur variait de 6 à 8 μ, laquelle



Fig. 1. — Base crânienne de chat jeune opéré. — En A on voit la brèche.



Fig. 2. — Le même crâne vu de l'intérieur. — En B, la brèche.

était composée de fibres collagènes et d'un épithélium cubique riche de granulations basophiles. La cavité des vésicules était pleine de substance colloïde.



Fig. 3 et 4. — Deux cerveaux de chats. — Le cerveau de gauche est celui d'un chat qui fut opéré, mais l'hypophyse présente seulement (C) une légère lésion. Dans celui de droite, l'ablation est complète; en D, on voit l'infundibulum auquel était attachée l'hypophyse.

Des cas semblables furent observés par Vassale et Sacchi et par Fichera. Ces tissus sont-ils de caractère embryonnaire, comme le croient quelques auteurs? Je ne le pense pas, parce que les vésicules que l'on rencontre parfois dans l'hypophyse d'animaux adultes, mais normaux, et que les auteurs interprètent comme des résidus embryonnaires qui n'ont pas suivi l'évolution typique, ont une structure tout à fait diverse; en effet, dans ces cas, les vésicules sont revêtues d'épithélium cylindrique et cilié et elles sont en intime connexion de continuité avec la portion postérieure du lobe glandulaire. Je préfère donc suspendre tout jugement sur leur nature.

Je procédai ensuite à l'examen histologique du contenu de la selle turcique des sept autres chats; dans ce but je sectionnai en séries tout le basisphénoïde opportunément décalcifié et je constatai qu'il s'était formé un abondant connectif jeune, mais qu'aucun élément de l'hypophyse ne s'y trouvait retenu.

Je procédai aussi à l'examen histologique des principaux organes de ces chats, sans y rencontrer rien d'anormal.

Ce mode de se comporter d'animaux hypophysectomisés, qui subirent cette ablation sans présenter aucun phénomène immédiat

démontrant l'insuffisance de la fonction hypophysaire, trouve de l'analogie dans quelques faits anatomo-pathologiques.

En effet, on a décrit des cas de tumeurs dans lesquels l'hypophyse était complètement détruite, sans que, à côté de phénomènes dénotant la localisation de la tumeur (compression du troisième ventricule du chiasma optique, de l'oculo-moteur commun, etc.), il y eût aucun phénomène caractéristique démontrant une hypofonction hypophysaire. A ces cas, il faut ajouter les cas nombreux de destruction de l'hypophyse par gommes syphilitiques, tuberculose, échinocoque, abcès, dégénérescence cystique, etc.

De plus, il faut se rappeler un fait intéressant, dû à l'observation de Cyon, suivant lequel les chiens de Berne ont souvent l'hypophyse atrophique (1).

Non moins intéressants sont les effets éloignés de l'hypophysectomie chez les animaux très jeunes. Cependant, comme je n'ai pas encore sacrifié quatre autres chats, chez lesquels l'examen histologique de l'hypophyse extirpée me fait croire que l'ablation a été complète, et que je maintiens en vie pour mieux en observer les phénomènes éloignés consécutifs à l'hypophysectomie, je me borne ici à les mentionner brièvement (2).

Déjà Caselli avait observé que l'hypophyse a une influence non douteuse sur le développement organique. Cet auteur, en détruisant l'hypophyse chez un chien en bas âge, put le conserver en vie pendant 56 jours, après lesquels il le tua; et il trouva qu'il pesait 900 grammes de moins qu'un autre chien jumeau, tenu comme contrôle. D'après cette expérience, Caselli concluait qu'un arrêt fonctionnel de l'hypophyse, chez les animaux en voie de développement, détermine un retard dans la croissance.

---

(1) Ces recherches étaient déjà terminées lorsque Frankl-Hochwart et Heiselberg communiquèrent au 1er Congrès des neurologistes allemands, tenu à Dresde au mois de septembre 1907, un cas de tumeur de l'hypophyse, laquelle fut hardiment extirpée par la voie nasale. Le malade vivait encore au bout de trois mois; les phénomènes de localisation de la tumeur étaient presque disparus; le poids du corps était diminué de deux Kgr. On n'observa aucun phénomène de cachexie hypophysiprive. C'est là le premier cas d'ablation heureuse d'une tumeur de l'hypophyse. Dans un autre cas, opéré par Schloffer, par voie nasale, le malade mourut au bout de 75 jours; Giordano et Caselli également ont indiqué la voie nasale comme une des meilleures, chez l'homme.

(2) Relativement aux résultats ultérieurs obtenus par cette voie, j'ai deux autres Notes, en cours de publication, qui paraîtront prochainement.

Plus tard, Fichera observa que quatre poulets, chez lesquels il était parvenu à extirper complètement l'hypophyse, n'atteignirent pas les proportions des poulets avec hypophyse intègre, spécialement deux, pour lesquels la différence en moins était de gr. 650 et 720, respectivement.

Tandis que Caselli pensait que le retard dans le développement, provoqué par l'ablation de l'hypophyse, apporterait quelque lumière relativement au problème complexe de l'acromégalie, Fichera croit, avec raison, que la question n'est pas assez simple pour qu'on puisse penser que — si l'on parvenait à démontrer que, comme l'hypofonction détermine l'atrophie de certains tissus, ainsi l'hyperfonction en provoque, au contraire, l'hypertrophie — on aurait par là réellement résolu la question de la pathogenèse de l'acromégalie. Si, réellement, la question était si simple, Fichera — qui a démontré expérimentalement l'hypertrophie et l'hyperplasie de l'hypophyse chez les poulets châtrés, chez lesquels un grand nombre de tissus, spécialement le tissu osseux, acquièrent un développement hypernormal, et qui a également donné la première preuve expérimentale certaine de l'arrêt et du retard dans le développement, dans les cas de destruction totale ou partielle de l'hypophyse — aurait réellement fait faire au problème un grand pas vers la solution.

Mais Fichera lui-même ne pense pas pouvoir sortir d'une prudente réserve à ce propos, et, vu le nombre restreint des recherches, il ne croit pas devoir attribuer à l'absence de la fonction hypophysaire l'arrêt et le retard dans la croissance organique.

Dans ces derniers temps, Cerletti (1) s'est proposé d'étudier l'important problème, et il l'a fait en suivant une voie tout à fait différente. Il a voulu étudier les effets que le suc hypophysaire, introduit dans l'organisme d'animaux en voie de développement, peut avoir sur son accroissement somatique.

Déjà Masay avait tenté cette voie. Suivant la méthode imaginée par Bordet, cet auteur se préparait un sérum cytotoxique pour l'hypophyse. Il a pu constater que ce sérum hypophytoxique, injecté chez les chiens, déterminait de profondes perturbations dans la nutrition et des déformations notables dans les extrémités. Il y a, dit cet auteur en parlant de ses animaux, des particularités qui feraient penser à une acromégalie expérimentale.

(1) Tandis que ce mémoire était sous presse, deux nouveaux travaux de Cerletti et de Masay ont paru. Je m'en occupe dans une des deux Notes, en cours de publication, déjà mentionnées.



Cerletti parvint à démontrer un retard notable dans l'augmentation en poids et dans le développement squelettique des animaux soumis à des injections sous-cutanées d'émulsions glycériques aqueuses d'hypophyse d'agneau. Ces données démontrent clairement que l'hypophyse exerce une influence sur le développement organique.

Elles concordent assez avec des faits que la clinique et l'anatomie pathologique ont mis en lumière. Qu'il suffise de rappeler, à ce propos, le fait que, aujourd'hui, on tend à rapprocher le géantisme et l'acromégalie. A l'ancien concept dualiste de ces deux formes morbides — concept dû à Marie, et suivant lequel l'acromégalie est une affection caractérisée par une hypercroissance localisée au squelette, tandis que le géantisme est une généralisation exagérée du processus ostéogénétique normal — on tend à substituer aujourd'hui le concept uniciste, défendu principalement par Brissaud et Meige, par Woods, Hutchinson, et, chez nous, par Tamburini et par Massalongo, suivant laquelle le géantisme et l'acromégalie sont une seule dystrophie qui se manifeste à deux périodes diverses de la croissance.

Et encore: puisque, comme l'ont démontré Launois et Roy, on a, dans le géantisme, une hypertrophie hypophysaire, on incline à penser que ces deux formes sont des manifestations du trouble hypophysaire. Et l'on tend ainsi à admettre que l'hypertrophie hypophysaire, lorsqu'elle s'établit dans la période du développement, détermine un développement plus grand des os, dû au fait que les cartilages épiphysaires ne sont pas encore ossifiés, et, conséquemment, on aurait les manifestations du géantisme; au contraire, lorsque l'hyperfonction de l'hypophyse s'établit quand cette ossification des cartilages épiphysaires a déjà eu lieu, on a alors l'hypercroissance tumultueuse de l'acromégalie.

Nous devons toutefois reconnaître que nous nous trouvons ici sur le terrain glissant des hypothèses; il convient donc d'y regarder à deux fois avant d'accepter ses conclusions, d'autant plus que l'hypothèse de Struempell — suivant laquelle l'hypertrophie hypophysaire de l'acromégalie ne serait qu'un fait secondaire du désordre de l'échange, de l'intoxication par des poisons endogènes, qui serait la cause pathogénétique de l'acromégalie — est une hypothèse en faveur de laquelle parlent tous les faits expérimentaux qui démontrent que l'hypophyse réagit à une exagération de travail par des phénomènes hyperplastiques.

Quoi qu'il en soit, les animaux hypophysectomisés par moi présentèrent, eux aussi, des signes caractéristiques qui déposeraient

en faveur des rapports intimes entre l'accroissement somatique et la fonction hypophysaire,en faveur de laquelle parlent tous ces faits.

Les animaux que j'ai opérés étaient jeunes et, par conséquent, en voie d'accroissement. Deux mois après l'acte opératoire, la différence de poids était très sensible et elle alla toujours en augmentant jusqu'à ce que, huit mois après l'acte opératoire, elle atteignit le chiffre d'un kilogramme environ. A cette période de temps, les différences de longueur des membres étaient très visibles.

Pour obtenir des déterminations exactes, je me suis servi d'un calibre au millimètre, et j'ai suivi la technique indiquée par Cerletti; c'est-à-dire que je mesurais la jambe postérieure en la maintenant à angle droit avec la cuisse et en maintenant le pied à angle droit avec la jambe, prenant ensuite comme points de repère le talon et la protubérance rotulienne (1).

De cette manière, avec des mensurations périodiques, j'ai pu constater que, en comparant les animaux opérés avec ceux de contrôle, on observait un arrêt dans le développement squelettique.

Ce retard se manifestait presque immédiatement après l'hypophysectomie.

On voit immédiatement que mes données, comme celles de Caselli et de Fichera, sont en contradiction avec celles de Cerletti. Quelle en est la raison?

Il me semble prématuré de la rechercher, de même qu'il me semble prématuré de tirer des conclusions sur ce point. Ce que nous pouvons dire, c'est que l'absence de fonction hypophysaire se manifeste, d'une manière éloignée, par un retard dans le développement des animaux encore en voie d'accroissement, retard soit dans l'augmentation du poids, soit dans le développement squelettique.

Je dois faire observer que ce retard dans le développement squelettique était visible sur tout le membre, et il ne semblait pas qu'il fût aux dépens d'une partie de celui-ci plutôt que de l'autre. J'ai pratiqué, au moyen des rayons X, l'examen des membres en proie à ce processus d'arrêt de développement, mais je n'ai pu observer aucun processus caractéristique. Toutefois je reviendrai prochainement sur ce point, avec d'autres recherches destinées à mieux mettre en lumière les causes de ce retard dans le développement.

---

(1) Une description ultérieure, plus précise, de ces faits et d'autres semblables sera donnée dans un de mes travaux, en cours de publication, mentionnés plus haut.



CONCLUSIONS.

Nous appuyant sur les faits qui viennent d'être décrits, nous pouvons arriver aux conclusions suivantes:

1) L'hypophysectomie n'est pas mortelle pour les animaux; ils la supportent bien, pourvu que la technique soit telle, qu'elle mette à l'abri de toute cause étrangère.

2) Les animaux hypophysectomisés ne présentent pas de troubles immédiats caractéristiques.

3) En conséquence, nous pouvons croire que l'hypophyse n'a pas une fonction indispensable pour l'organisme. Peut-être intervient-il ici d'autres fonctions compensatrices de la part d'autres organes similaires, comme le laissent croire de nombreux faits fournis par l'expérimentation, par la clinique et par l'anatomie pathologique.

4) Je n'entends point dire par là que l'hypophyse est un organe inutile ou rudimentaire; mes recherches, qui forment l'objet de mes précédents travaux, démontrent au contraire que l'hypophyse a une fonction caractéristique, c'est-à-dire que son lobe nerveux est un organe ancillaire du rein et que son lobe glandulaire appartient au groupe des glandes à sécrétion interne et à fonction spécialement antitoxique.

5) L'hypophyse a une influence sur le développement organique, c'est-à-dire que l'absence de sa fonction détermine un retard dans le développement de l'organisme (1).

---

(1) Ces conclusions ont été confirmées par de très récentes et très intéressantes recherches cliniques et anatomopathologiques de Messedaglia, sur l'acromégalie.

Quelques propriétés des métaux colloïdaux électriques.

Ire Partie. — *Action sur le protoplasma vivant et sur quelques ferments* (1)

par le Dr E. FILIPPI, Assistant et Libre-Docent.

(Laboratoire de Matière Médicale de l'Institut d'Études Supérieures de Florence).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR).

Les présentes recherches ont été faites avec les métaux colloïdaux électriques que je prépare depuis plus d'une année avec mon collègue, le Dr Rodolico. Comme j'ai largement illustré les caractéristiques physiques et chimiques de ces solutions dans un travail original qui, sous le modeste titre de *Revue*, a été publié dans la *Riforma medica* de l'année dernière, je ne m'y arrête pas ici; je répète seulement que leur contenu en métal est très faible (de gr. 0,25 à gr. 0,50 $^{0}/_{00}$), que, *in vitro*, ils ont une énergique action oxydative directe, tandis que leurs propriétés métalliques sont si petites que quelques expérimentateurs ne les ont même pas prises en considération.

Dans cette première partie du travail, je me propose d'étudier l'action des sols de Ag, Hg, Cu, Pd, Pt, Ni, Au sur le protoplasma et sur divers ferments organisés.

1. — *Action sur le protoplasma.*

Je me suis servi, comme réactif physiologique, de différents protistes: le *Paramæcium Aurelia,* la *Vorticella,* l'*Opalina* de l'intestin de grenouille.

Je n'ai pas cru opportun de recourir aussi à la *Gregarina gigantea*, que l'on peut facilement obtenir de l'intestin de la *Blapsa*

(1) *Lo Sperimentale* (*Archivio di Biologia norm. e patologica*), vol. LXII, p. 503-522, 1908.

(un orthoptère qu'on ne doit pas confondre avec les morpions, auxquels il ressemble beaucoup), à cause de sa faible motilité; au contraire, le *paramœcium* et la *vorticella* et, jusqu'à un certain point, l'*opalina*, sont un matériel d'étude facile, délicat et sensible.

La littérature est déjà très riche de belles observations sur ces protistes, comme on peut le voir par l'intéressante monographie de M[elle] G. Ostermann et par les mémoires plus anciens, mais non moins importants, de Faggioli. Ce serait une fatigue et une perte d'espace inutiles que de faire ici l'histoire de ces recherches; je me borne à en indiquer les principaux groupes.

Beaucoup d'auteurs se sont occupés d'étudier l'action de stimulus très variés sur les ciliés — stimulus thermiques (Spallanzani, Treschowski, Gleichen, Ehremberg, Max Schültze, Kühne, etc.), stimulus mécaniques (Engelmann), lumineux et électriques (Max Verworn, Schenck, Hertwig), chimiques très variés (Schürmayer, Du Plessy, Faggioli) —; des recherches très attentives ont été faites sur des poisons spéciaux — alcalis et gaz (Rossbach), alcaloïdes divers (Max Schültze, Kühne) et, parmi ceux-ci, spécialement la quinine (Binz), la vératrine, la strychnine, l'atropine et la morphine (Ostermann) —; nous possédons des recherches intéressantes sur les anesthésiques, sur les substances colorantes (Schürmayer), sur les iodures et les bromures (Faggioli), sur les différents sels des eaux potables (M[me] Mengarini — Traube et Scala); mais, que je sache, il n'existe pas de recherches semblables sur les métaux lourds: je n'en connais pas d'autres que les études récentes de La Franca, touchant l'action de l'Ag- et du Cu- ion sur les paramécies; rien n'a été fait avec les métaux colloïdaux. Cette recherche m'a donc semblé importante; je l'ai toujours exécutée avec différents sels à contenu métallique égal à celui de mes colloïdes, qui, de temps à autre, étaient titrés avec grand soin.

Le titre en métal de mes colloïdes étant différent et variable dans des limites restreintes entre une préparation et l'autre, je pensai à le réduire à un titre unique, au moyen de l'adjonction d'eau bidistillée, pour faciliter les comparaisons (1). Je les réduisis

(1) Le titrage n'a pas été fait avec la méthode proposée par G. Rebière, laquelle, à mon avis, n'est ni plus facile ni plus précise que les méthodes analytiques ordinaires; l'unique difficulté c'est de rendre complètement solubles les granules métalliques constituant ces sols; mais on y parvient, ou bien avec l'acide nitrique, ou bien avec l'eau régale. Par brièveté, je ne cite pas la comparaison instituée entre la méthode analytique de Rebière et les méthodes chimiques habituelles; mais je puis affirmer avec certitude qu'on peut très bien, avec celles-ci, doser parfaitement les métaux colloïdaux.

donc tous au titre de gr. 0,25 °/₀₀, qui est la limite la plus élevée que l'on puisse atteindre avec quelques-uns; en effet, quand on prépare l'or colloïdal électrique, pour peu que l'on continue à faire étinceler l'arc voltaïque, une fois ce titre atteint, tout le métal, ou une grande partie, précipite, et la préparation est perdue; on doit en dire autant pour le cuivre et pour le nikel, de préparation très difficile; au contraire, avec le Pt, le Pd, l'Ag, l'Hg, on peut atteindre des concentrations plus grandes sans qu'aussitôt il y ait précipitation; mais celle-ci a lieu lentement, même en présence de fortes quantités de stabilisateur.

Après avoir dosé mes diverses solutions au même contenu en métal, j'en ai donc étudié l'action protoplasmatique sur les paramécies, sur les vorticelles et sur les opalines.

Action des solutions métalliques concentrées (au titre de 0,25 °/₀₀). — Le premier phénomène qu'on observe très souvent, quand une goutte de liquide cultural est touchée par une goutte de solution active, c'est celui que les protistologistes appellent ***diffluence du sarcode ou paraplasme***; en un premier instant, le ***paramœcium*** s'arrête et cesse brusquement les mouvements des cils; ensuite le protoplasme noircit et transsude en gouttelettes, jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'un amas de petits blocs, qui deviennent peu à peu réfringents. Chez la vorticelle, le premier phénomène bien appréciable c'est, pour ainsi dire, un spasme de la queue ou tige, qui s'enroule en spire et reste ainsi contractée; ensuite la bouche, ou cytostome, devient invisible et l'on ne voit plus, même à forts grossissements, les cils, ou cirres, qui l'entourent; le mouvement rythmique de la vésicule contractile s'arrête; le corps entier devient plus petit et apparaît comme entouré d'une membranelle épaisse et fortement réfringente (enkystement de quelques protistologistes). Mais, peu après, à l'intérieur de cette espèce de vésicule, on voit reparaître des mouvements: très souvent, autour de la vésicule, qui est immobile, il se forme comme une auréole claire et irrégulière dans ses contours; d'autres fois on voit se former et disparaître, successivement, des noyaux foncés qui donnent au cilié l'aspect d'une mûre, jusqu'à ce que, d'un côté, il commence à se former une petite proéminence qui s'allonge lentement en manière de pseudopode; l'intérieur du protoplasma se vacuolise et une substance amorphe gélatineuse vient prendre la place d'abord occupée par la vorticelle; la dernière à disparaître et à se désagréger, c'est la queue, qui reste longtemps contractée et enroulée en spire.

Comme on le voit par cette description, que j'ai faite en observant attentivement au microscope, la désagrégation d'une vor-

ticelle est beaucoup plus longue que celle d'une paramécie; quelque toxique que soit la solution employée, il faut toujours quelques minutes pour qu'on puisse observer toutes ces choses.

Action des solutions métalliques de concentration moyenne. — Les premiers troubles que présente le *paramœcium*, pour des solutions de concentration moyenne, sont ceux de la motilité: l'infusoire n'avance plus en zig-zag, comme normalement, mais il parcourt rapidement en ligne droite toute la goutte, et semble aller chercher le coin le moins empoisonné qu'il puisse trouver; si l'on fait fusionner ensemble deux gouttes, l'une de culture de paramécies, l'autre d'argent colloïdal de concentration moyenne, on voit que, à mesure que la goutte de poison pénètre dans la goutte d'eau, tous les infusoires se pressent à la périphérie de celle-ci; si quelques-uns entrent dans la solution toxique, ils s'en échappent immédiatement; mais la motilité est déjà altérée; l'infusoire donne l'impression d'une barque sur une mer en bourrasque; il s'incline tantôt à droite tantôt à gauche, parfois il nage de profil, d'autres fois il parcourt la goutte de haut en bas; puis commence une autre phase de troubles dans la motilité, c'est-à-dire un mouvement très vif de rotation autour de son axe, mouvement qui peut durer quelques moments, comme il peut ne durer qu'un très petit nombre de secondes; en général cette période précède la *diffluence,* mais il arrive parfois que le *paramœcium*, après avoir tourné quelques minutes sur lui-même, accomplit encore quelques mouvements normaux; dans la majorité des cas, cependant, ou bien il se désagrège immédiatement, ou bien il s'arrête; à ce moment, grâce à la presque immobilité du cilié, il est bon de substituer le fort grossissement au petit. Dans ces observations, j'ai pu constater la justesse des deux conclusions de Faggioli: 1° que l'apparition du noyau est le signe le plus certain de la mort du protiste; 2° que le mouvement ciliaire est l'*ultimum moriens.*

Quant à la vésicule contractile des vorticelles, je ne puis vraiment dire que j'aie observé de la constance dans le mode de sa mort: parfois elle reste en diastole, d'autres fois en systole, et cela sous l'action du même poison et aussi des mêmes doses. En général je puis dire que, dans les premiers moments de contact avec les diverses solutions métalliques pas très concentrées, toutes les activités vitales du protiste s'exagèrent: la vibration ciliaire plus forte, la fréquence plus grande dans les mouvements rythmiques de la vacuole, les contractions plus énergiques et plus nombreuses de la queue ou tige témoignent de cette activité vitale plus grande; mais ensuite toute la région péristomatique se contracte, la vacuole s'agrandit

par confluence en elle de vacuoles plus petites, et le petit corps de la vorticelle, qui se contracte pour des solutions concentrées, s'entourant d'une membranelle épaisse et réfringente, se renfle, au contraire, dans ces conditions de dilution plus grande. Il peut se faire alors, ou bien que, du péristome, il se forme une diffluence et que la vorticelle, pour ainsi dire, se vide presque, ou bien que, après une période plus ou moins longue, les conditions reviennent à l'état physiologique avec le rétablissement du mouvement des cils, avec le déroulement de la queue ou tige, avec le retour graduel des pulsations de la vésicule. Avec des solutions de platine et d'or, non toxiques au point de produire la mort, on observe précisément ces phénomènes; mais, au bout de 20-30 minutes, tout trouble a disparu; il s'est produit, en somme, une adaptation au nouveau milieu dans lequel le cilié se meut, se nourrit et se reproduit, comme dans son milieu cultural.

Chez l'opaline, on étudie peut-être mieux que chez les autres ciliés les mouvements des cils sous l'influence des doses moyennes de métaux colloïdaux; mais, comme d'autres l'ont déjà observé à propos de quelques sels, les troubles de la motilité ciliaire sont précédés de modifications dans tout le protoplasma, qui se renfle et devient plus transparent et homogène. Ce phénomène a lieu aussi sous l'influence de quantités infinitésimales de solutions non toxiques pour les autres ciliés; du reste, les phénomènes toxiques plus ou moins graves se manifestent par la diminution, jusqu'à la disparition, du mouvement des cils, qui, en conditions normales, est très vif.

Si les différences qui existent entre un cilié et l'autre et celles qui sont produites sur le même cilié par un sol à titres différents sont notables, il ne faut pas oublier le divers mode d'agir des divers sols. J'ai même pu cultiver pendant longtemps des paramécies et des vorticelles dans des cultures additionnées de grandes quantités de sol de Au et de Pt, sans qu'aucune altération se manifestât dans les deux protoplasmas, ou sans que, à l'intérieur de ceux-ci, se fussent déposés de petits granules de Pt ou de Au réduit; seulement chez quelques vorticelles mortes en sol de Au, on pouvait voir une espèce de gaine ou auréole réfringente et uniformément colorée en améthyste; à l'intérieur de cette gaine se trouvaient de nombreux granules ou noyaux, quelques-uns troubles, d'autres réfringents mais non colorés (voir fig. 1).

Les doses capables de tuer en peu de temps (15-20 minutes) les paramécies et les vorticelles furent très petites; tellement plus petites que celles qui ont été établies par d'autres, ou bien avec des solutions de métaux alcalins et alcalino-terreux, ou bien avec

différents alcaloïdes végétaux, que je craignis de m'être trompé et que je voulus m'assurer si quelques-uns des poisons les plus largement étudiés me fourniraient, à moi aussi, les mêmes chiffres que ceux que l'on trouve dans les différents mémoires sur la question; mais, avec la vératrine, la strychnine, l'atropine et la

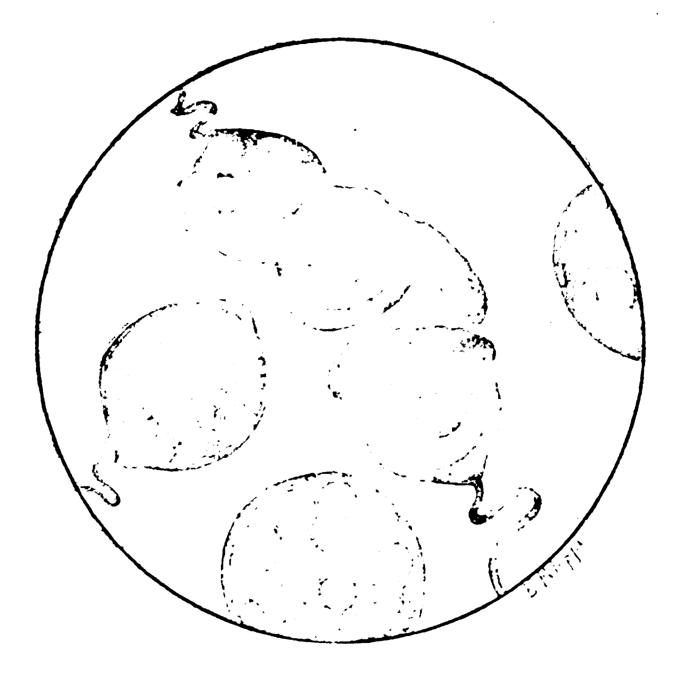


Fig. 1. — Diverses formes de vacuolisation et de diffluence observées dans des vorticelles empoisonnées avec de l'Ag colloïdal. Figure obtenue, avec la chambre claire, de diverses préparations. Microscope Reichert obj. 8, oc. 5.

morphine, j'obtins à peu près les mêmes résultats que les autres auteurs; les chiffres de M[elle] Ostermann, spécialement, me parurent les plus précis.

On doit donc exclure le doute que mes chiffres, si différents, soient dus à des erreurs d'observation; du reste j'ai suivi la méthode reconnue comme la meilleure, c'est-à-dire celle qui consiste à faire l'observation en goutte pendante ou dans une chambre humide et à température presque constante, sans trop prolonger le temps de chaque observation, afin que le liquide ne s'évapore pas.

Pour faciliter les comparaisons entre les métaux colloïdaux et

diverses solutions salines de ceux-ci, j'ai préparé les solutions à un titre exactement isométallique, à savoir:

de $AgNO^3$	j'en fis dissoudre		gr.	0,3935	dans 1000 de H^2O
„ $CuSO^4 + 5\,H^2O$	„	„	„	0,9881	
„ $CuCl^2 + 2\,H^2O$	„	„	„	0,6747	
„ $CuNO^3 + 3\,H^2O$	„	„	„	0,9416	
„ $NiSO^4 .\, 7\,H^2O$ (p. m. 280,14—Spica)	„	„	„	1,191	
„ $AuCl^3 .\, HCl .\, 4\,H^2O$ (à contenu en $Au = 47{,}8\,\%$)	„	„	„	0,523	
„ $PdCl^2 + 2\,H^2O$	„	„	„	0,5012	
„ $PtCl^4 .\, 2\,HCl .\, 6\,H^2O$ (ou acide chloro-platinique ou chlorure de platine ordinaire)	„	„	„	0,6552	
„ $HgCl^2$	„	„	„	0,3387	



Fig. 2. — Vorticelles mortes en Au colloïdal. Figure dessinée avec la chambre claire: microscope Reichert: obj. 8, oc. 5. La gaine autour de la partie la plus trouble est homogène, réfringente et de couleur améthyste.

J'eus ainsi un nombre de solutions à 1:4000 en métal égal à celui de mes métaux colloïdaux.

Pour trouver ensuite la dose *minimum* capable de tuer en peu de temps les paramécies et les vorticelles je fis diverses dilutions, en ajoutant successivement des quantités d'eau égales, aussi bien dans la première dilution que dans les dilutions successives: ainsi, par exemple, dans la série de dilutions comme 1 à 1,20, je pris 5 parties de solution ou métallique ou colloïdale et j'y ajoutai une partie d'eau: ensuite je pris 5 parties de cette dilution et j'y ajoutai une partie d'eau, et ainsi de suite.

La série des dilutions que j'ai expérimentées furent les suivantes:

1° comme 1:2 (point de départ = gr. 1 de métal dans 8000 parties d'eau);

2° comme 1:1,50 (point de départ = gr. 1 de métal dans 6000 parties d'H^2O);

3° comme 1:1,33 (point de départ = gr. 1 de métal dans 5533 parties d'H^2O);

4° comme 1:1,25 (point de départ = gr. 1 de métal dans 5000 parties d'eau);

5° comme 1 : 1,20 (point de départ = gr. 1 de métal dans 48.000 d'eau). De cette manière je trouvai la dilution la plus rapprochée du vrai capable de tuer en peu de temps les ciliés d'expérience.

Titre en métal de diverses solutions colloïdales et salines suffisant pour tuer en peu de temps les paramécies et les vorticelles.

Argent	En solut. colloïdale électrique	*Paramæcium*	entre	1 : 433687 — 1 : 458400
		Vorticella	»	1 : 168359 — 1 : 177638
	En solut. colloïdale chimique	*Paramæcium*	»	1 : 277559 — 1 : 318334
		Vorticella	»	1 : 88745 — 1 : 90951
	A l'état de lactate	*Paramæcium*	»	1 : 542108 — 1 : 550080
		Vorticella	»	1 : 221065 — 1 : 222048
	A l'état de nitrate	*Paramæcium*	»	1 : 433687 — 1 : 458400
		Vorticella	»	1 : 222048 — 1 : 224478
Mercure	En solut. colloïdale électrique	*Paramæcium*	»	1 : 382000 — 1 : 399072
		Vorticella	»	1 : 90951 — 1 : 94702
	A l'état de bichlorure	*Paramæcium*	»	1 : 42797 — 1 : 46567
		Vorticella	»	1 . 113688 — 1 : 126269

Cuivre	En solut. colloïdale électrique	*Paramœcium*	entre	1 : 68343	— 1 : 71026
		Vorticella	»	1 : 35664	— 1 : 37252
	A l'état de sulfate	*Paramœcium*	»	1 : 61628	— 1 : 64000
		Vorticella	»	1 : 37252	— 1 : 39952
	A l'état de chlorure	*Paramœcium*	»	1 : 73954	— 1 : 68342
		Vorticella	»	1 : 29364	— 1 : 30375
	A l'état de nitrate	*Paramœcium*	»	1 : 71026	— 1 : 72761
		Vorticella	»	1 : 32000	— 1 : 35664
Nickel	En solut. colloïdale électrique	*Paramœcium*	»	1 : 23842	— 1 : 24767
		Vorticella	»	1 : 9000	— 1 : 9953
	A l'état de sulfate	*Paramœcium*	»	1 : 23842	— 1 : 24767
		Vorticella	»	1 : 9481	— 1 : 9766
Palladium	En solut. colloïdale électrique	*Paramœcium*	»	1 : 6250	— 1 : 6912
		Vorticella	»	1 : 5000	— 1 : 5322
	A l'état de chlorure	*Paramœcium*	»	1 : 6912	— 1 : 7111
		Vorticella	»	1 : 4800	— 1 : 5000

L'or et le platine, en solution colloïdale électrique ou à l'état de chlorure, ne tuent ni le *Paramœcium* ni la *Vorticella* à 1 : 4000.

Ces expériences démontrent que quelques métaux colloïdaux possèdent une action protoplasmatique energique, tandis que d'autres en sont complètement dépourvus. Les différences qui existent entre les métaux colloïdaux et les solutions salines au même titre en métal sont très petites: elles sont même s petites, qu'elles peuvent très bien s'expliquer par des inexactitudes expérimentales faciles à commettre dans ces recherches.

Le parallélisme qui existe entre solutions métalliques et sols de tous les autres métaux presque dépourvus d'action protoplasmatique est également caractéristique.

Quant à la différence entre les métaux colloïdaux préparés avec l'électricité et ceux qui sont préparés chimiquement, je ne crois pas devoir y insister ici; presque tous les auteurs sont désormais d'accord pour l'admettre. Dans les colloïdes préparés par voie chimique, il se produit, suivant toute probabilité, des dissociations ioniques; qu'on se rappelle, à ce propos, qu' Hanriot at-

tribue toutes les propriétés du collargol à l'action d'un acide spécial, l'*acide collargolique*; mais il est clair qu'en disant cela on arrive à nier implicitement la nature *colloïdale* de l'argent du collargol: si c'est un sel, ce n'est plus un métal.

En outre, la différence qui existe entre le sol d'argent et celui de mercure n'est point négligeable: le premier est beaucoup plus nuisible sur la paramécie et sur la vorticelle que le second; je ne suis jamais parvenu, en partant de dilutions très grandes, à faire habituer les deux ciliés à ce métal, tandis que, quelques tentatives faites avec du mercure colloïdal ou avec du sublimé semblaient démontrer une certaine adaptation au mercure.

Du reste, on trouve dans la littérature plusieurs exemples non douteux de cette action protoplasmatique très élevée de l'argent et de ses sels; le plus connu est celui que nous fournit l'observation de Raulin, qui empêcha le développement de l'*aspergillus niger* avec 1 : 1.600.000 de nitrate d'argent, tandis que, pour le sublimé, il fallut des solutions à 1:512.000, et, pour le chlorure de platine, des solutions à 1:240; la spirogyre serait, au contraire, très sensible au cuivre.

J'ai répété les mêmes observations, sur du pain et sur des pommes de terre, avec des cultures pures d'*aspergillus niger*, d'*aspergillus fumigatus* et de *penicillum brevicaule*, avec me colloïdes et avec des solutions de sels à égal contenu en métals en cherchant à me rapprocher avec la plus grande précision possible de la *dose minimum capable d'empêcher le développement des diverses moisissures*. Le *penicillum* est la plus résistante de toutes, et la moins résistante est l'*aspergillus fumigatus*; mais les métaux colloïdaux aussi bien que les solutions isométalliques de chlorure et de nitrate n'offrant pas de caractéristiques spéciales différentes de celles que présentent les observations sur les ciliés, je ne crois pas devoir m'arrêter trop longtemps sur ce point: par ordre décroissant, l'Ag, le Cu et le Ni sont actifs sur ces moisissures, tandis que Au, Pd, Pt n'ont pas d'action, les sols de ces métaux pouvant même être déjà, par eux-mêmes, des terrains culturaux pour l'*aspergillus fumigatus*, grâce peut-être à la faible quantité du colloïde stabilisateur. Je n'ai pas étendu ces recherches aux germes communs des infections, l'action bactéricide *in vitro* des métaux colloïdaux étant désormais clairement démontrée.

Voulant confirmer toujours davantage, et sur d'autre matériel, les résultats obtenus sur la paramécie et sur la vorticelle, je tirai parti d'une heureuse circonstance qui se présenta sans que je



l'eusse cherchée. Il arriva un jour que, dans le vivier où je conservais des paramécies et des vorticelles avec un grand nombre d'algues d'eau douce, j'aperçus un fourmillement de larves de *chironomus plumosus*, bien reconnaissables à leur coloration rouge vif; je songeai alors à examiner si ces larves ressentiraient ou non quelque dommage de la présence des diverses solutions colloïdales. Dans ce but, je pris des bouteilles à large col, j'y introduisis quelques touffes d'algues dans lesquelles les larves se trouvaient en grand nombre, et j'adaptai, au col de la bouteille, un bouchon de liège dans lequel se trouvait fixée une éprouvette renversée; le bouchon donnait passage à l'air par de nombreuses petites fissures; c'est ainsi que font les entomologistes pour étudier le développement des diverses larves.

Dans une bouteille de comparaison, je mis de l'eau potable; dans les autres, la même quantité des diverses solutions colloïdales; au bout de 4 jours, dans la bouteille de comparaison on avait eu le développement complet des insectes, qui allaient se rassembler dans la partie la plus élevée de l'éprouvette; dans les bouteilles contenant du sol de mercure, d'argent et de cuivre, le 2e jour les larves étaient toutes mortes; dans la bouteille contenant du nickel les larves se maintinrent vives jusqu'au 4e jours, mais aucune n'accomplit son cycle vital; dans la bouteille contenant le Pt, on eut le passage à insecte parfait d'un nombre très restreint de larves; cependant les insectes ne furent jamais capables de s'élever à la surface du liquide et ils moururent en peu de temps; au contraire, ceux qui se développèrent au contact du palladium et de l'or montrèrent une vitalité peu inférieure à celle des contrôles. Ces expériences furent répétées plusieurs fois avec un résultat à peu près identique. Une série parallèle de recherches faites avec des solutions isométalliques montrèrent également un pouvoir toxique élevé de la part des sels de Ag, Hg, Cu, Ni, tandis que ceux de Au, Pt, Pd furent presque indifférents.

2. — *Action sur les divers enzymes.*

Aux expériences dont je viens de parler, j'ajoute ce paragraphe dans lequel je m'occupe de l'absence d'action de la part des métaux colloïdaux sur quelques enzymes.

Dès que je commençai à préparer mes sols dans le laboratoire, mon Maître, le Prof. Bufalini, auquel je suis reconnaissant des encouragements qu'il m'a prodigués, pensa à étudier quelle influence l'argent colloïdal pouvait exercer sur le pouvoir amyloly-

tique de la salive mixte. Je me rappelle qu'il prolongea longuement ces recherches, presque étonné des résultats négatifs toujours obtenus, et que, dès ce moment, il me conseilla d'étendre les recherches au plus grand nombre d'enzymes.

C'est donc sur une très longue série d'expériences, faites avec toute la rigueur scientifique, que je m'appuie pour affirmer que les métaux colloïdaux n'ont aucune action sur les différents enzymes.

On sait, au contraire, que de très petites quantités de sublimé corrosif et de nitrate d'argent sont capables d'empêcher complètement l'action fermentative de la levure de bière, de la presure, de la pepsine, etc., etc.

1. — Expériences exécutées sur le *saccharomyces cerevisiae.*

a) Dans diverses éprouvettes graduées à $^1/_5$ de degré et de la capacité de 20 cc., on introduit une quantité égale de levure de bière fraîche; on ajoute ensuite 10 cc. de divers sols que l'on étudie et la quantité de solution de glycose pure à 1 °/₀₀ nécessaire pour compléter le volume. Dans une éprouvette de comparaison, au lieu de solution colloïdale, on met de l'eau distillée; ensuite, en évitant l'entrée de bulles d'air, on bouche chaque éprouvette avec le pouce et on l'introduit, renversée, dans des verres à expérience contenant le même mélange de ferment colloïde et de glycose.

Tous les verres, avec les éprouvettes renversées qu'ils contiennent, sont maintenus dans le thermostat à 38° C. Toutes les heures on examine chaque éprouvette; lorsque la réaction est finie dans l'éprouvette de contrôle, on les extrait toutes, et, d'après le nombre des cc. et fractions de CO^2 dégagés, on calcule la quantité résiduelle de glycose. Dans une première série exécutée avec Ag, Hg, Pt, Cu, Ni, Pd, Au colloïdaux, la réaction est complète, aussi bien dans l'éprouvette de contrôle que dans les autres. Il reste seulement une très petite trace de glycose dans les éprouvettes contenant Hg, Ag, Cu colloïdaux; mais ce n'est qu'une trace, qu'on peut négliger sans commettre d'erreur.

b) Dans une autre série d'expériences, le même colloïde sert à dissoudre assez de glycose pour qu'il en résulte une solution à 1 °/₀₀, comme dans l'autre cas; on ajoute ensuite à chaque petit tube des quantités égales de levure de bière réduite en bouillie uniforme au moyen du même colloïde; de cette manière, le sol n'est pas absolument dilué, mais le résultat est identique. Seu-

lement dans les éprouvettes contenant Ag, Hg, Cu colloïdaux, il reste de petites quantités de glycose non décomposée.

c) Dans une troisième série, on fit, avec des quantités identiques de levure de bière, des émulsions avec les divers métaux colloïdaux et on les laissa à eux-mêmes pendant des temps divers ($^1/_2$ heure, 1 heure, 2 heures, 3 heures) avant d'ajouter la solution de glycose et avant de les mettre dans le thermostat. Ici encore on laissait à eux-mêmes divers contrôles, mais seulement avec adjonction de H^2O (pendant $^1/_2$ heure, 1 heure, etc.). Seul un long contact du ferment avec Ag, Hg et Cu colloïdaux (3 heures) est capable d'entraver, non d'empêcher, la réaction; le mercure est un peu plus actif que l'Ag et que le Cu.

2. — **Expériences exécutées sur la pepsine.**

On employa dans ces recherches l'excellente pepsine de la maison Parke-Devis; on en fit une solution à 1,50 $^0/_{00}$ en acide gastrique artificiel de la formule classique (HCl-D = 1025 10 cc. H^2O) et on ta distribua dans divers récipients de verre auxquels on ajouta des quantités diversement croissantes des différents métaux colloïdaux qu'on étudia. On introduisit dans chaque récipient un ou deux petits cubes d'albumine d'œuf coagulée, de volumes sensiblement égaux et montés sur de fines petites baguettes de verre, afin qu'on pût les extraire commodément et les examiner à inervalles de temps égaux (c'est ainsi que fit aussi Camus dans ses belles recherches sur le sulfate d'hordéine). Tous les récipients furent maintenus en thermostat à 38° C.

Les résultats furent complètement négatifs, quelles que fussent la quantité du métal colloïdal ou la durée du contact avec la pepsine.

Les résultats sont peu notables, alors même qu'on maintient longtemps les différents métaux colloïdaux avec des solutions de pepsine avant l'adjonction de l'acide et de l'albumine; toutefois, de ces expériences également, il résulte que l'argent, le mercure et le cuivre colloïdal exercent une faible action inhibitrice, tandis que tous les autres métaux colloidaux ne sont aucunement actifs; mais il faut des doses si fortes et des périodes de permanence si longues, que ces résultats ne peuvent être pris en considération.

3. — **Expériences exécutées sur la trypsine.**

Dans ces expériences, je me servis et de la méthode classique de préparation du suc pancréatique, obtenu d'un pancréas de chien

en digestion, et de l'autre préparation avec la pancréatine sèche de Parke-Devis dissoute en solution de carbonate sodique à 1 °/₀₀; les deux sucs étaient actifs avec de la muqueuse duodéno-jéjunale. Je n'obtins aucune modification notable; dans tous les récipients la digestion eut lieu de la même manière et dans le même intervalle de temps que dans les récipients de contrôle.

4. — Expériences exécutées sur la présure.

Je me servis, dans ces expériences, de la présure sèche d'Erba (activité 1 : 100.000), qui se montra très bonne, et de divers échantillons de lait, plus ou moins riches de crême, tels qu'on les trouve chez les laitiers de Florence. Je répétai très souvent les expériences, en recourant aux modalités les plus variées; mais je n'eus jamais ni anticipations, ni retards dans le temps de coagulation; c'est pourquoi ce serait perdre inutilement de l'espace que de reproduire, ici, les tableaux dans lesquels sont décrites les différentes expériences (1).

Après ces résultats complètement négatifs je n'ai point étendu les expériences à d'autres enzymes, pour ce motif encore que ceux que j'ai expérimentés sont les plus sensibles à l'action des nombreux métaux en solution saline, ainsi qu'il est désormais démontré depuis longtemps.

J'ai été très heureux, comme je l'ai dit plus haut, en lisant que d'autres avaient expérimenté comme je l'avais fait, obtenant le même résultat que moi; et il m'importe peu d'arriver le dernier alors que j'aurais pu arriver le premier; l'important est que le fait soit bien certain.

Ce qui est remarquable, c'est que Pinkussohn l'a établi aussi pour les métaux colloïdaux préparés par voie chimique, de même qu'Ascoli et Izar l'ont établi pour ceux qui sont préparés électriquement, comme il résulte d'une très courte note préventive; cette analogie d'effets, dans deux préparations qui diffèrent notablement sur quelques points, n'est pas à négliger; cela veut dire que ni les uns ni les autres n'exercent, en présence des enzymes, les effets métalliques qui, dans d'autres expériences, résulteraient à la charge des premiers.

---

(1) Je n'ai pas suivi la très récente méthode de Gerber, parce que les résultats furent toujours négatifs; mais l'ayant essayée pour mon instruction personnelle, e puis affirmer qu'elle est facile, élégante et pratique.

CONCLUSIONS.

Le résultat principal que j'ai obtenu dans ces recherches me semble le suivant: d'avoir démontré, avec une méthode qui est très précise, une identité d'effets, sur le protoplasma vivant, des métaux à l'état colloïdal et de différents sels métalliques.

On sait que l'énergique action que les métaux à l'état de sels exercent sur le protoplasma doit être recherchée dans la dissociation de la molécule saline qui a lieu en solutions diluées; c'est l'ion métallique libre qui agit; dans les sels métalliques ce ne peut être, au contraire, que la charge électrique dont sont chargés les granules constituant le sel; car on ne pourrait sérieusement recourir à l'hypothèse qu'une dissociation ionique aurait lieu dans les solutions métalliques colloïdales qui sont préparées avec de l'eau très pure; or, dans l'équilibre

$$H^2O \rightleftarrows OH + H^{\cdot},$$

seulement une portion très petite correspond au système situé à droite; il ne resterait donc qu'à admettre que l'argent métallique d'une solution colloïdale formerait des composés avec les éléments de l'eau qui se dissocie à un degré si petit; mais alors, dans ces solutions, il devrait y avoir si peu d'ions libres qu'ils ne pourraient exercer aucune des propriétés caractéristiques qui ont été expérimentalement démontrées.

Il ne reste donc qu'à attribuer à la charge électrique dont sont pourvus les granules ou micelles toutes les propriétés qu'exercent les métaux colloïdaux, et alors il en résulte cette déduction très importante: ***que, dans des solutions de sels métalliques à contenu métallique égal à des sols du même métal, l'action des ions libres dans les solutions salines et celle des micelles dans les sols sont sensiblement égales*** sur le protoplasma vivant, tandis que, sur les différents enzymes, ils n'exercent pas l'action bien connue de solutions salines.

Dans la seconde partie du travail, je rapporterai quelques recherches tendant à expliquer l'action bactéricide *in vivo*.

Note. — Nous renvoyons, pour la bibliographie, au mémoire original.

Myxœdème par atrophie de la thyréoïde avec hypertrophie de l'hypophyse (1)

par le Dr A. CALDERARA.

(Institut d'Anatomie pathologique de l'Université de Turin).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Je rapporte un cas de myxœdème sectionné dans cet Institut, et qui m'a été procuré par le Prof. P. Foà, auquel j'adresse mes remerciements.

M. C., âgé de 42 ans, paysan, célibataire. L'histoire clinique ne possède aucune donnée précise à son sujet; on sait seulement qu'il était hospitalisé dans la section des imbéciles.

Résultat de l'examen nécroscopique. — Nanosomie: taille, m. 1,25 environ. Aspect crétinoïde; myxœdème plus manifeste au membre supérieur droit et à la région sternale. Squelette peu développé; os des membres, courts, sans courbures ni inflexions; les extrémités articulaires grossies; les crêtes osseuses, en correspondance des attaches musculaires, sont un peu hypertrophiques.

L'examen viscéral est négatif, à l'exception d'une bronchite chronique et d'une entérocholite.

Thyréoïde. — Elle est très réduite de volume, aplatie de l'avant à l'arrière; le lobe gauche est très petit; le lobe droit, plus volumineux, de consistance calcaire; isthme mince; la pyramide de Lalouette fait défaut.

A la section du lobe gauche et de l'isthme, on constate immédiatement un aspect fibreux du tissu; la substance colloïde est rare. Le lobe droit ne peut absolument pas être sectionné.

Poids total de l'organe: gr. 4.

---

(1) *Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*, 1907, ann. LXX.

Examen microscopique. — Dans le lobe gauche et dans l'isthme, on voit que le tissu glandulaire normal est réduit à des restes exigus; les alvéoles propres de l'organe se présentent en très petit nombre et irrégulièrement épars dans la coupe; sur quelques points seulement ils se groupent en îlots qui rappellent la structure normale. Le reste de la surface est constitué par du tissu connectif fibrillaire très abondant, lâche sur quelques points, compact sur d'autres, au milieu duquel on aperçoit les restes du parenchyme glandulaire.

Un grand nombre des alvéoles qui sont restés présentent un revêtement épithélial continu; dans quelques-uns, au contraire, les cellules remplissent tout l'espace alvéolaire, prenant une structure en cordons qui rappelle l'aspect embryonnaire de l'organe. La substance colloïde est peu abondante; on la trouve sous forme d'amas, tantôt homogènes, tantôt granuleux, à l'intérieur de larges cavités revêtues d'épithélium cubique.

Irroration sanguine abondante, spécialement en proximité des restes glandulaires; les vaisseaux présentent un notable épaississement de l'adventice. Le lobe droit, décalcifié, est constitué de deux parties, l'une, périphérique, d'aspect analogue à celui qui a été décrit plus haut, avec la seule différence que les restes glandulaires y sont encore plus rares; l'autre, centrale, constituée par des faisceaux de tissu connectif compact, avec quelques noyaux et un abondant dépôt de sels calcaires.

Parathyréoïdes. — Trois d'entre elles sont normales; l'examen de la quatrième laissa douter s'il s'agissait d'une thyréoïde accessoire ou d'une parathyréoïde profondément altérée. Même en admettant cette dernière hypothèse, on ne pourrait attribuer aucune importance à la lésion, les trois autres étant parfaitement intègres et fonctionnantes.

Hypophyse. — Elle se présente de volume à peu près double du volume normal. Ses diamètres sont: transverse, cm. 1,5; antéropostérieur, cm. 1; vertical cm. 0,9. A la section, on constate que l'augmentation de volume est due exclusivement au lobe glandulaire. Entre le lobe nerveux et le lobe glandulaire, on observe l'existence d'une zone semi-lunaire, à concavité en haut, de coloration foncée et de consistance molle. Elle correspond, comme siège, à la substance de Peremeshko, mais elle se présente plus volumineuse que normalement.

Dans le lobe glandulaire, le stroma connectif est très peu abondant et constitué par des fibrilles diversement entrecroisées; il en

résulte un réseau, dont les mailles, sur quelques points, ont une forme arrondie, sur quelques autres, au contraire, une forme tubulaire. Sur les points nodaux on observe des noyaux ovales. Les vaisseaux qui courent le long des *cloisons* sont très nombreux, très dilatés et pleins de globules rouges; cette abondance de vascularisation est particulièrement évidente dans la partie centrale, c'est-à-dire en proximité de la substance de Peremeshko.

Les éléments qui remplissent les espaces du réseau connectival sont, presque partout, disposés en amas compacts, qui ne laissent voir aucune lumière dans leur centre.

Quelques-unes de ces cellules n'ont pas encore de contour net; leur plotoplasma forme de petits blocs colorés en rose pâle par l'éosine, parfois d'aspect homogène, d'autres fois légèrement et finement granuleux. Les noyaux sont généralement arrondis, pâles, avec granules abondants de chromatine, de volume double de celui d'un globule rouge. Ces éléments correspondraient à ceux qui ont été décrits par les auteurs sous le nom de cellules chromophobes ou fondamentales, et, sur des points donnés, ils constituent à eux seuls le tissu hypophysaire.

Mais, outre ces éléments, il y en a d'autres, très abondants, beaucoup plus volumineux, avec limites bien nettes, de forme arrondie ou polyédrique, avec riche halo protoplasmatique, fortement coloré et évidemment granuleux, contenant, à l'intérieur, de minuscules espaces qui se présentent décolorés et grisâtres.

Leur noyau est presque toujours plus petit que celui des éléments précédents; il est excentrique et adossé à un des bords cellulaires; il est plus fortement coloré et contient également des granules de chromatine.

Relativement à l'affinité tinctoriale de ces cellules, je dois faire observer que, avec la méthode de l'hématoxyline-éosine, on constate immédiatement un mode différent de se comporter de quelques-unes d'entre elles, comparativement aux autres. En effet, tandis que quelques-unes se présentent avec noyau bien évident et facile à démontrer sur le halo protoplasmatique fortement coloré avec l'éosine, on en voit quelques autres dont le protoplasma a pris une coloration bleu rougeâtre, de manière que leur noyau ressort beaucoup moins. Avec la coloration de Gieson, les premières prennent une forte coloration jaune; les secondes se présentent couleur marron.

La méthode Heidenhain ne sert pas pour cette différenciation. Je fais observer encore que, même en modifiant la technique et le temps de coloration, les résultats qui viennent d'être décrits



restent les mêmes. Ces éléments correspondent aux chromophiles des auteurs, qui les subdivisent en basophiles et acidophiles, toluidinophiles et alizarinophiles, cyanophiles et éosinophiles.

Dans l'hypophyse en examen, leur nombre est très grand ; ils sont, tantôt épars çà et là entre les éléments chromophobes, tantôt réunis en groupes volumineux pour former à eux seuls les cordons hypophysaires.

Enfin il existe de nombreuses formes de passage entre les premiers et les seconds.

Souvent les éléments prennent une disposition nettement alvéolaire: la couche épithéliale qui limite cet alvéole est unique et constituée par des éléments chromophobes et des éléments chromophiles irrégulièrement épars; ces derniers sont toujours de la variété cyanophile. La lumière est remplie par une substance qui a les caractères de la substance colloïde, d'ordinaire homogène, colorée parfois en bleu rougeâtre peu vif, d'autres fois en rose. Cette substance ne se rencontre pas seulement dans ces alvéoles, mais encore à l'intérieur de quelques espaces, qui, par leur structure, rappellent les espaces lymphatiques ; dans l'ensemble, elle est abondante. Il ne m'a pas été possible d'en trouver à l'intérieur des vaisseaux sanguins.

La zone de forme semi-lunaire déjà observée macroscopiquement, située entre le lobe glandulaire et le lobe nerveux, se montre constituée par de nombreux espaces alvéolaires, très amples, qui, comme volume et comme structure, rappellent ceux du tissu colloïde de la thyréoïde. Ils sont tapissés de cellules disposées d'ordinaire en une unique couche, aplaties et comme comprimées, des deux variétés chromophobes et chromophiles cyanophiles. Dans quelques-uns d'entre eux seulement, on observe une double couche cellulaire, formée presque exclusivement par des cellules chromophiles cyanophiles.

La lumière de ces espaces est remplie d'amas très volumineux d'une substance analogue, comme caractère, à celle qui a été décrite dans le lobe glandulaire, c'est-à-dire ayant des affinités avec la substance colloïde.

Le lobe nerveux ne présente rien de remarquable. On doit seulement observer, dans sa partie antérieure, tout près du point où il confine avec la substance de Peremeshko, la présence d'un kyste volumineux, de forme ellipsoïde, dont le diamètre *maximum* est en sens antéro-postérieur et qui est tapissé d'une unique couche d'épithélium cylindrique, un peu aplati. On n'observe la présence d'aucun contenu. D'après son siège et sa structure, on doit

le regarder comme une dépendance de la substance de Peremeshko.

Avec la méthode Benda, le résultat est analogue à celui qui a déjà été décrit.

Avec la méthode Marchi, on observe que la graisse, dans le lobe glandulaire, est abondante et éparse irrégulièrement en gouttes plus ou moins volumineuses, soit dans les éléments cellulaires, soit dans la substance colloïde.

Épicrise. — En résumé, nous nous trouvons en présence d'un cas de myxœdème chez un individu nain et crétin.

Pour ce qui concerne l'altération squelettique, les courbures et les inflexions propres du rachitisme faisant défaut, je pense qu'il s'agit d'un cas de chondrodystrophie qui a déjà été observé d'autres fois chez ces individus (Kauffmann).

En somme, nous constatons donc les caractères propres d'une insuffisance thyréoïdienne.

L'examen de la thyréoïde confirme ce concept, car celle-ci se montre en proie à un processus régressif très évident. Le parenchyme glandulaire est énormément réduit de volume, et l'on n'en trouve que quelques restes dans l'isthme et dans le lobe latéral gauche. La masse de l'organe est remplacée par du tissu connectif, en partie calcifié. De plus, ces rares résidus glandulaires, non plus, n'ont pas partout un aspect normal, mais, sur quelques points, ils se disposent en cordons pleins, rappelant l'aspect embryonnaire. Certainement donc, à l'atrophie grave, devait correspondre une hypofonction marquée.

Dans cet ensemble de faits régressifs, nous observons qu'un seul organe présente un processus inverse évident: l'hypophyse.

Dans celle-ci, le stroma connectif est très rare; les cellules chromophiles, au contraire, sont très abondantes, avec une certaine prédominance des cellules cyanophiles, avec substance colloïde abondante et riche vascularisation ; le volume total est double.

Si nous acceptons les idées de Benda, partagées aussi par Guerrini et par Morandi, la prédominance des cellules cyanophiles nous démontrerait que la glande a atteint le *maximum* de sa potentialité fonctionnelle, parce que ces éléments représenteraient la forme mûre de la cellule hypophysaire. Quoi qu'il en soit, cependant, même sans entrer dans une discussion très détaillée, il est certain que la cellule chromophile est l'élément spécifique fonctionnant de la glande pituitaire ! Il y a donc, dans l'hypophyse,

une hypertrophie importante, qui est en parfait contraste avec l'atrophie thyréoïdienne.

Il est très important de remarquer que ce fait n'est nullement accidentel. Si nous parcourons les cas rappelés dans la littérature, nous trouvons que la présente description a beaucoup de rapports avec celle de Vassale et avec celle du premier cas de Ponfick, dont elle ne diffère qu'en ce que, dans le cas présent, la lésion thyréoïdienne est plus grave et plus profonde.

Mais nous remarquons encore que le rapport mentionné, entre l'altération thyréoïdienne et l'altération hypophysaire, existe aussi dans tous les autres cas; les différences consistent uniquement dans l'importance du processus régressif de l'une, et du processus progressif de l'autre.

Le second cas de Ponfick seulement diffère un peu, parce que le processus morbide régressif avait frappé les deux organes et que, dans l'hypophyse, il était même à un stade plus évolué.

Relativement à son interprétation, je ne me sens en état de faire aucune appréciation, parce qu'il est unique dans toute la littérature et qu'il constitue un ensemble de faits tout spécial.

Mais il me semble que, à cause de la simultanéité de la lésion, il ne doit pas être compris dans les considérations générales qui peuvent être faites sur tous les autres, dans lesquels la lésion était primitivement unique et localisée à la thyréoïde.

La constance des données étant établie, il en résulte que l'hypertrophie hypophysaire prend une importance bien plus grande. Quelle sera sa signification?

Est-ce une hypertrophie vicariante, dans le sens que la glande augmente son activité, pour remplacer ou pour essayer de remplacer la fonction thyréoïdienne gravement compromise?

Cette interprétation est celle qui compte le plus grand nombre de partisans. Déjà Virchow, en se basant sur le résultat de l'examen histologique des deux organes, avait soutenu ce concept.

Ragowitsch, Stieda, Tizzoni et Centanni, Gley, Hofmeister, Léonhardt, Caselli et Fichera, en se servant de la donnée expérimentale, arrivèrent ensuite à des conclusions analogues.

Mais les adversaires sont également nombreux, car, s'il est généralement admis que la thyréoïde a pour fonction de débarrasser l'organisme des poisons qui s'y sont accumulés par l'échange organique, soit en les neutralisant directement dans le sang, soit en les transformant en substances facilement éliminables à travers les émonctoires naturels, pour ce qui concerne la fonction hypo-

physaire la disparité de vues est très grave. En effet, la glande pituitaire a été tour à tour considérée comme organe hématopoétique, hématolytique, régulateur de la pression sanguine, comme centre intercalé entre des voies importantes de projection provenant de centres coordinateurs du trophisme organique, comme émonctoire comparable au rein, comme organe à sécrétion endocrine, laquelle serait utilisée par le système nerveux, ou bien serait destinée aux globules rouges du sang, ou bien, enfin, serait employée pour détruire des substances toxiques pour l'organisme.

C'est donc dans ce dernier cas seulement que le concept d'une fonction vicariante avec la thyréoïde peut être soutenu.

La question est certainement encore obscure, et la donnée expérimentale ne sert pas à l'éclairer, parce qu'elle est encore trop incertaine, trop variable, suivant la technique opératoire, pour laisser distinguer avec certitude ce qui est produit par l'hypophysectomie de ce qui représente la conséquence du traumatisme ou de l'infection.

Je me borne donc à conclure : que le cas présent de myxœdème confirme les données fournies par ceux qui ont été décrits jusqu'à présent, relativement à la constance d'une hypertrophie de l'hypophyse comme processus secondaire à une lésion primitive de la thyréoïde ; que, par conséquent, il doit certainement exister un lien intime entre les deux organes. Je n'oserais affirmer qu'il s'agit d'un processus vicariant, dans le sens strict du mot, mais il me semble prouvé que les conditions de la thyréoïde déterminent une répercussion sur la fonction hypophysaire, quelle qu'elle soit.

Pouvoir hémolytique naturel et soustractions sanguines (1)

par le Prof. C. **SACERDOTTI**.

(Institut de Pathologie générale de l'Université de Cagliari).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Le pouvoir hémolytique naturel, que le sérum d'un animal déterminé présente pour les globules rouges d'animaux également déterminés, d'espèce diverse, représente l'effet de conditions en connexion si intimes avec l'espèce zoologique de l'animal qu'on peut le considérer comme un caractère spécifique et fixe; il est donc désormais établi que le sérum de sang de certains animaux est hémolytique pour les érythrocytes de certains autres animaux, d'une manière constante, bien qu'on observe, relativement à l'intensité du phénomène hémolytique, des oscillations individuelles, en rapport avec des modifications de l'état physiologique de l'organisme qui fournit le sérum.

Il est donc évident que le pouvoir hémolytique doit représenter le résultat de conditions qui sont intimement liées à l'équilibre général de l'organisme, équilibre que nous ne pouvons troubler qu'au moyen d'artifices spéciaux, comme lorsque, avec les divers systèmes d'immunisation, nous cherchons à provoquer, dans un sérum déterminé, ou bien l'exaltation d'un pouvoir hémolytique déjà existant, ou bien l'apparition de pouvoir hémolytique envers des érythrocytes qui, en conditions normales, sont laissés intacts. Les recherches expérimentales de divers auteurs, et plus spécialement d'Ehrlich, de Bordet et de leurs écoles, ont établi que le mécanisme d'action des hémolysines naturelles est égal à celui des hémolysines produites par immunisation.

Dans le but d'apporter une contribution à la connaissance de cet intéressant phénomène, j'ai pensé à étudier les modifications du pouvoir hémolytique par effet de conditions physiopathologiques

(1) *Archivio per le Scienze Mediche*, vol. XXXII, n. 5, p. 99-118.

aptes à troubler, d'une manière ou de l'autre, la crase sanguine. Pour le moment, je me suis borné aux hémolysines naturelles et à leurs rapports avec les soustractions sanguines, parce qu'il me semblait intéressant aussi de rechercher de quelle manière a lieu la reproduction des hémolysines que la saignée soustrait à l'organisme.

L'étude de la littérature sur l'hémolyse nous apprend peu de chose relativement à l'influence des soustractions sanguines, et les quelques données enregistrées se rapportent généralement aux hémolysines artificielles. Ainsi, nous trouvons les recherches de Dorner (1) et de Dorner et Friedberger (2), d'où il résulte que de petites saignées précédant l'injection endoveineuse de sang hétérogène, ou bien pratiquées 1-2 jours après, exaltent notablement la production de l'hémolysine. Par contre, ils trouvèrent que des saignées abondantes déterminent un effet contraire. Lüdke, dans deux travaux successifs, rapporte des résultats divers: dans le premier (3), il observe que, chez deux lapins immunisés avec des globules de bœuf, on ne constata aucun abaissement du pouvoir hémolytique après de très abondantes saignées; dans le second, au contraire (4), que les saignées répétées atténuent notablement le pouvoir hémolytique, qui, dans ce cas également, était obtenu par immunisation. Polk (5) a étudié le pouvoir hémolytique du sérum humain sur les globules de lapin, et il a trouvé des variations notables dans les diverses maladies; des chiffres qu'il rapporte, il résulte que le pouvoir hémolytique est très faible dans les anémies graves.

Évidemment, les recherches citées ne peuvent avoir aucun rapport avec celles que je m'étais proposé d'exécuter. En effet, les recherches de Dorner, de Friedberger et Lüdke se rapportent aux hémolysines par immunisation, et, spécialement celles des premiers, elles ont pour but d'étudier l'influence de la saignée sur l'apparition de ces hémolyses; et celles de Polk, bien que se rapportant à des hémolyses naturelles, prennent en considération des cas d'anémies graves, spontanées, de l'homme, lesquelles, au point de vue physiopathologique, ont une signification bien différente de

---

(1) Georg Dorner, *Experimentelle Beitr. z. Kenntnis d. Hämolysine* (*Inaug. Dissert.*, Könisberg, 1905).

(2) Friedberger et Dorner, *Zent. f. Bacter.*, Bd. XXXVIII (Orig.), 1905, p. 544.

(3) Lüdke, *Centr. f. Bakter.*, Bd. XXXVII (Orig.), 1904, fasc. 2 et 3.

(4) Id., *Ibidem*, Bd. XL (Orig.), 1906, p. 576.

(5) I. M. Polk, *Journ. of Med. Research*, XII, 1904, p. 263.

celle des anémies provoquées à dessein, chez des animaux normaux, au moyen de soustractions sanguines.

J'ai exécuté tout d'abord une série de recherches pour établir comment se comporte le pouvoir hémolytique naturel à la suite d'une forte saignée. Après avoir constaté le pouvoir hémolytique de chaque animal pour les érythrocytes d'un autre animal déterminé d'espèce différente, j'exécutais une abondante soustraction sanguine, et, au bout de 2-3 jours, c'est-à-dire après une période de temps suffisante pour que la masse circulante primitive, et au moins les substances salines fussent complètement rétablies, je recueillais une petite quantité de sang, suffisante pour les essais hémolytiques.

Dans cette première série d'expériences, je me suis servi de poulets (dont le sérum est naturellement lytique pour les hématies de lapin), ou de lapins (dont le sérum est, de même, normalement lytique pour les érythrocytes de cobaye).

De ces recherches il est résulté que, au bout de 2-3 jours, le pouvoir hémolytique est tel qu'il était avant l'abondante saignée.

Mais, comme, pour suivre pas à pas le rétablissement de l'énergie hémolytique, je ne pouvais me servir d'animaux de petite taille, parce que chez ceux-ci les petites saignées mêmes, nécessaires pour les essais hémolytiques successives, pouvaient avoir une influence sensible sur la crase sanguine, j'ai ensuite préféré le chien, dont on connaît le pouvoir hémolytique naturel pour les érythrocytes de lapin.

Une première expérience me démontra que le pouvoir hémolytique du sérum de chien pour les globules rouges de lapin se montre augmenté quelques jours après la saignée.

Ce phénomène, que, par effet d'une forte saignée, le sérum de chien présente une augmentation de son pouvoir hémolytique, me sembla digne d'être pris spécialement en considération; je répétai donc immédiatement l'expérience chez trois autres chiens normaux, obtenant uue confirmation complète, non seulement pour ce qui regarde les globules rouges du lapin, mais encore pour ce qui concerne ceux de cobaye et de bœuf, lesquels aussi sont normalement hémolysables par le sérum de chien. Je crus donc opportun de soumettre le fait à une recherche plus minutieuse.

Dans ce but j'établis un plan de recherches, pour l'accomplissement desquelles, avant tout, il me sembla utile de constater si le fait observé subissait des modifications, alors que, à l'extraction

du sang, on faisait succéder immédiatement la transfusion de solution isotonique de chlorure de sodium en quantité égale à celle du sang extrait. Cependant, avant d'entreprendre ces recherches, j'en ai fait d'autres, dans le but de voir si la simple transfusion de solution isotonique de chlorure sodique, faite chez un animal normal, modifiait le pouvoir hémolytique naturel du sérum.

Avec ces recherches, j'ai pu mettre en évidence les deux faits suivants: 1° la transfusion de liquide isotonique n'agit que d'une manière fugace sur le pouvoir hémolytique naturel, et seulement pendant le temps où il reste, dans la circulation, une quantité excessive d'eau; dès que l'organisme s'est débarrassé de cet excès, le pouvoir hémolytique redevient identique à ce qu'il était auparavant; 2° l'augmentation du pouvoir hémolytique, déterminée par la saignée, n'apparaît en rien modifiée par une transfusion de solution isotonique de NaCl succédant à la soustraction sanguine, dans une proportion égale à celle du sang extrait.

Je m'étais ainsi assuré que le chien se prêtait très bien aussi au but que je m'étais proposé, de suivre pas à pas les modifications qui se produisent dans le pouvoir hémolytique à la suite d'une forte soustraction sanguine, parce que, grâce à l'artifice des transfusions, je pouvais pousser très loin l'appauvrissement du sang, en évitant les troubles hydrauliques qui suivent naturellement une simple saignée abondante.

J'ai donc exécuté une série d'expériences, dans lesquelles, à la soustraction sanguine, je faisais succéder la transfusion, répétant, immédiatement après, aussi bien la saignée que la transfusion. J'avais ainsi des chiens, chez lesquels, sans que la masse liquide circulante fût quantitativement modifiée, le sang était très dilué. De ces animaux je recueillais, à courts intervalles, de petites quantités de sang dont je me servais pour les essais hémolytiques.

En quelques mots, il résulte de ces expériences que, la *vis* hémolytique du sérum étant réduite artificiellement environ de moitié — au moyen d'une véritable dilution *in vivo*, obtenue en remplaçant, dans la circulation, environ la moitié du sang par une solution isotonique de NaCl — elle se rétablit en deux jours environ et continue ensuite à augmenter, arrivant, en un peu plus de trois jours, à être presque double de la normale.

Comme complément des recherches rapportées jusqu'ici, se présentaient logiquement d'autres recherches ayant pour but d'étudier les modifications que le pouvoir hémolytique, artificiellement exalté



par effet de la saignée, présentait, lorsque, après la soustraction sanguine, on laissait l'animal tranquille de manière que son sang se régénérât. Dans ce but j'ai fait six expériences, qui m'ont donné deux types de résultats; je rapporte ici un exemple de chacun de ces types:

I. — Chien jeune, du poids de Kg. 4,800. Caractères du sang: Hémoglobine 95; globules rouges 4.960.000; leucocytes 7.400; pouvoir hémolytique du 9 avril: cm³ 0,25 de sérum dissolvent complètement cm³ 1 de suspension globulaire habituelle de lapin. Le 10 avril, on extrait d'une carotide cm³ 130 de sang; à ce moment la pression sanguine s'abaisse et l'animal donne des signes de souffrance; on transfuse promptement, par une jugulaire, cm³ 140 de solution de $NaCl$; au bout de 10′ on extrait cm³ 110 de sang et, successivement, on fait une seconde transfusion de cm³ 110 de solution isotonique. Le sérum du sang de la première extraction présente un pouvoir hémolytique égal à celui du 9 avril; le sang de la seconde extraction dissout les globules de lapin dans la proportion de cm³ 0,40 de sérum pour cm³ 1 de suspension globulaire. 10′ après la seconde transfusion, on extrait cm³ 5 de sang, dont le sérum donne une hémolyse complète avec cm³ 0,50. A la fin de l'opération, l'animal se montre très déprimé, vacillant; le taux hémoglobinique de son sang est réduit à 48; une demi-heure après l'opération les leucocytes sont déjà presque doubles.

Voici les résultats des essais hémolytiques pratiqués ensuite:

Date	Taux hémoglobinique	Nombre des leucocytes	Quantité nécess^re et suffisante de sérum pour hémolyser complètement 1 cm³ de suspension globul. de lapin.
13 avril	48	17,200	cm³ 0,125
20 »	60	13,600	» 0,125
10 mai	80	8,600	» 0,15
19 »	86	7,400	» 0,15
27 »	92	8,600	» 0,15

II. — Chien du poids de Kg. 10,500. Caractères du sang: Hémoglobine 102; globules rouges 5.400.000; leucocytes 8.200; pouvoir hémo-

lytique du 27 avril: cm³ 0,25 de sérum hémolysent complètement cm³ 1 de suspension globulaire de lapin. On extrait cm³ 350 de sang; l'animal se présente encore en bonnes conditions et, conséquemment, on ne fait aucune transfusion.

Voici les résultats des essais hémolytiques pratiqués ensuite:

Date	Taux hémoglobinique	Nombre des leucocytes	Quantité nécess^re et suffisante de sérum pour hémolyser complètement 1 cm³ de suspension globul^re de lapin.
29 avril	55	12,600	cm³ 0,125
2 mai	60	10,500	» 0,125
18 »	85	8,800	» 0,20
26 »	95	8,200	» 0,25

De ces observations il résulte donc que, dans certains cas (4 des 7 expériences faites), en un temps relativement court, le taux hémoglobinique redevenant normal, le pouvoir hémolytique redevient, lui aussi, tel qu'il était avant la saignée; dans d'autres cas, au contraire, ce rapport ne s'observe pas, puisque, dans deux cas, le pouvoir hémolytique s'est maintenu élevé, alors même que l'état anémique provoqué par la saignée avait presque complètement disparu.

Une autre question qui méritait aussi d'être prise en considération, c'était la suivante: lorsque, par effet d'une forte saignée, le pouvoir hémolytique est augmenté, des soustraction sanguines ultérieures ont-elles de l'influence sur ce pouvoir?

Les extractions très petites de sang, comme celles qui sont nécessaires pour les essais hémolytiques, s'étaient déjà montrées sans aucune influence; je devais donc expérimenter avec des soustractions sanguines plus importantes. Dans ce but j'ai fait quatre expériences, en me servant aussi des chiens chez lesquels le relèvement du taux hémoglobinique n'avait pas entraîné le rabaissement du pouvoir hémolytique; les résultats ont été constamment négatifs. Lorsque, au moyen d'une saignée abondante, on a obtenu une certaine augmentation du pouvoir hémolytique, celui-ci n'est pas

influencé par des soustractions sanguines ultérieures, de quelque importance qu'elles soient.

Un autre fait me semble digne d'être rapporté: les leucocytes peuvent se montrer augmentés dès la première saignée et se maintenir ensuite toujours supérieurs au nombre rencontré auparavant; mais, dans les différents jours, ils présentent des oscillations assez notables, sans que, à ces oscillations, correspondent des changements dans le pouvoir hémolytique.

Dans les cas, au contraire, où, le taux hémoglobinique redevenant normal, le pouvoir hémolytique se rabaisse, de fortes saignées ultérieures déterminent un nouveau renforcement de l'énergie hémolytique.

De l'ensemble des recherches qui ont été faites, j'ai pu ensuite recueillir cette autre observation, qui me semble mériter d'être rapportée: l'élévation du pouvoir hémolytique à la suite d'une forte saignée est d'autant plus grande qu'elle était plus petite auparavant, et elle ne va jamais au delà d'un certain degré. En d'autres termes: puisque, comme on le sait, le pouvoir hémolytique naturel chez les animaux, même normaux, n'est pas toujours égal chez tous les individus, la saignée le modifie dans ce sens que, en l'exaltant de diverse manière, elle tend à le porter chez tous au même niveau.

Après être arrivé à constater ces faits, je me suis proposé d'en étudier le mécanisme de production. Naturellement, dans cette étude, je devais prendre pour guide les recherches, déjà nombreuses, qui se rapportent à la constitution et à la source des hémolyses naturelles.

Étant admis que les hémolysines naturelles, elles aussi, doivent être considérées comme constituées d'ambocepteur (sensibilisatrice) et de complément (cytase ou alexine) et puisqu'il a été démontré pour les hémolysines par immunisation (Dungern et autres) que, dans un *immunserum*, on a, le plus souvent, une grande quantité d'ambocepteur, mais que le complément pour le saturer fait défaut, on pourrait penser que, chez le chien normal, le complément faisait généralement défaut, et qu'il augmentait à la suite de fortes saignées. Contre cette hypothèse parleraient, il est vrai, les recherches de Mioni (1), qui démontrent que, dans le sérum de

(1) G. Mioni, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1905, vol. XIX, p. 84.



bœuf et de chien, relativement aux hémolysines naturelles, l'alexine et la sensibilisatrice se trouvent dans les meilleures proportions pour qu'on obtienne l'effet hémolytique *maximum*, et que ni l'une ni l'autre ne sont en excès; mais, comme, à ce sujet, London (1) avait exposé des résultats différents, j'ai cru opportun de faire quelques recherches sur cette question. Et cela m'a paru d'autant plus utile qu'il existe des expériences (Werigo et autres) qui tendent à démontrer un certain rapport entre les leucocytoses, provoquées par diverse voie, et l'augmentation d'alexine (fait qui, pour les partisans des idées de Metchnikoff, est un argument pour soutenir les rapports génétiques entre l'alexine et les leucocytes), et nous avons vu, dans mes expériences, que les fortes soustractions sanguines étaient constamment suivies d'une certaine augmentation des leucocytes circulants. Sans vouloir regarder comme démontré que ces rapports étroits de provenance entre les leucocytes et le complément existent réellement — parce qu'il pourrait se faire que les leucocytoses, bien que se trouvant associées dans les mêmes cas avec des augmentations de complément, n'en fussent pas la cause, mais simplement que l'augmentation de leucocytes et l'augmentation de complément fussent des effets concomitants, de causes égales ou même seulement de causes concomitantes — il était cependant toujours opportun que je m'assurasse, comme je l'ai dit, si, dans mon cas, l'augmentation d'activité hémolytique pouvait se rapporter à une simple augmentation de complément.

La constatation de ce fait n'était pas difficile, parce que, dans le sérum de cobaye, on a un complément qui se relie bien à l'ambocepteur de chien. Si, réellement, dans le sérum normal, le complément faisait défaut, l'adjonction de sérum de cobaye devrait augmenter le pouvoir hémolytique pour les globules rouges de lapin, contre lesquels le sérum de cobaye est inerte. Si, au contraire, dans le sérum de chien, il y avait excès d'ambocepteur, l'hémolyse devrait augmenter avec l'adjonction de sérum de chien rendu inactif. Mais, comme il n'est pas facile de rendre inactif le complément seul dans le sérum de chien, les ambocepteurs étant plutôt sensibles à des températures supérieures à 50° (fait déjà reconnu par Sachs et que j'ai observé moi-même dans plusieurs cas), j'ai préféré, pour cette partie de la recherche, suivre la méthode adoptée par Mioni, à savoir: après avoir obtenu une hémolyse incomplète dans quelques tubes, j'ai recherché si le liquide

(1) E. S. London, *Arch. des Sciences biol.*, St-Petersbourg, 1901, vol. VIII, p. 2·5



qui se trouve au-dessus des globules restés intacts, débarrassé de ces globules, avait une activité complémentaire pour le sérum de bœuf rendu inactif, en faisant agir celui-ci sur des globules de lapin. Au moyen d'expériences répétées, je me suis convaincu que le sérum de chien, normalement, ne présente d'excès ni de complément, ni d'ambocepteur, confirmant ainsi les résultats de Mioni. Et, de plus, j'ai constaté également que les mêmes rapports entre les deux composants de l'hémolysine se maintiennent aussi chez les chiens qui, par effet de la saignée, présentent une exaltation de leur énergie lytique, et chez ceux qui, après avoir présenté une augmentation, manifestent, lorsque l'hémoglobine est redevenue normale, un nouvel abaissement du pouvoir hémolytique.

En conséquence, puisque, dans le sérum de chien, ce parfait rapport entre les composants de l'hémolysine se présente toujours, il faut admettre que l'augmentation du pouvoir hémolytique consécutive à la saignée doit être attribuée, ou bien à une augmentation de tout l'ensemble hémolytique, ou bien à l'entrée, dans la circulation, de substances capables de favoriser l'hémolyse. Je mentionne ici la possibilité de l'entrée, dans la circulation, de substances coadjuvantes de l'hémolyse, parce qu'il existe des recherches qui démontrent, par exemple, que certains sels, ajoutés au sérum en proportions déterminées, en diminuent le pouvoir hémolytique, et que d'autres l'augmentent (1).

C'est précisément pour ces considérations que j'ai pensé à une action exaltatrice possible de la lymphe, bien que les recherches de Battelli (2) et de Falloise (3) eussent démontré que le pouvoir hémolytique de la lymphe est inférieur à celui du sang. Battelli a touvé que le sérum de la lymphe du conduit thoracique a un pouvoir hémolytique qui est à celui du sérum du sang dans le rapport de 7 à 11; dans mes recherches de contrôle, j'ai trouvé une différence encore plus grande, car j'ai vu que, avec cm^3 0,15 de sérum de lymphe, on obtient à peu près le même effet hémolytique qu'avec cm^3 0,075 de sérum de sang du même animal. J'ai constamment obtenu des résultats qui démontrent que la lymphe ajoutée au sang ne renforce aucunement le pouvoir hémolytique naturel, aussi bien dans le cas où il s'agit de lymphe d'animal normal, que dans celui où il s'agit de lymphe d'animal précédem-

---

(1) Cernovodeanu et V. Henry, *Comp. rend. de la Soc. de Biol.*, 1906, vol. LX, p. 571.

(2) F. Battelli, *Ibidem*, 1904, vol. LVI, p. 199.

(3) A. Falloise, *Ibidem*, 1904, vol. LVI, p. 324.

ment saigné. La lymphe dont je me suis servi était obtenue du conduit thoracique, à travers la jugulaire.

Naturellement, qu'il s'agisse d'augmentation du mélange hémolytique, ou d'entrée en circulation de substances coadjuvantes (question très difficile à résoudre), étant exclu que le phénomène doive s'expliquer par l'entrée en circulation de notable quantité de lymphe dans son ensemble, comme dans le cas de simple saignée, ou dans quelques-unes de ses parties essentielles, comme dans la saignée suivie de transfusion, les hypothèses qui se présentent à l'esprit pour l'expliquer se rattachent à celles qui concernent la source normale des substances hémolytiques.

L'idée qui se présenta d'abord, et qui a encore un grand nombre de partisans, c'est que les ambocepteurs hémolytiques et le complément se forment dans les organes hématopoétiques; mais, jusqu'à présent, on ne possède pas, à ce sujet, de résultats vraiment démonstratifs (1).

Enfin, puisque, dans mes expériences, comme je l'ai indiqué plus haut, la soustraction sanguine est toujours suivie d'un certain degré de leucocytose, on pourrait penser que c'est à celle-ci qu'on doit attribuer l'augmentation du pouvoir hémolytique consécutive à la saignée. Mais, bien qu'un grand nombre d'observateurs aient constaté que la production des anticorps est ordinairement accompagnée de leucocytose, on a déjà fait remarquer qu'on ne peut cependant pas regarder comme démontré que la concomitance équivale à une dépendance; de plus, on doit tenir compte de ceci: que toutes les tentatives faites pour obtenir, des leucocytes, des anticorps spécifiques identiques à ceux du sérum ont failli, spécialement en ce qui concerne les hémolysines (2). En outre, dans mes expériences, on a vraiment toujours eu une augmentation de leucocytes après la saignée, mais, également chez le même animal, cette augmentation pouvait présenter de notables oscillations sans que celles-ci manifestassent de l'influence sur l'hémolyse. En somme, donc, sans vouloir exclure d'une manière absolue que les organes hématopoé-

---

(1) Voir, à ce sujet, spécialement les travaux de Tarassevitsch (*Ann. Pasteur*, 1902) — de Shibayama (*Centr. f. Bakter*, 1901., vol. XXX) — de Horschun et Morgenroth (*Berl. Klin. Woch.*, 1902, XXXVII) — de Donath et Landsteiner (*Zeit. f. Hygiene*, 1903, vol XLIII) et de V. Marzocchi (*Giorn. della R. Acc. di Med. di Torino*, 1905).

(2) Voir, à ce sujet, outre le travail cité de Donath et Landsteiner, spécialement ceux de A. Schattenfroh (*Arch. f. Hygiene*, vol. XXXI et XXXV, et *Münch. med. Woch.*, 1898, p. 1109).



tiques et les leucocytes aient une part active dans la formation des hémolysines naturelles, on doit conclure qu'aucune recherche ne démontre ce fait d'une manière probante.

Je termine par là l'exposition des faits recueillis et des tentatives faites pour les interpréter. Les résultats de mes recherches peuvent sommairement être réunis dans les conclusions suivantes.

CONCLUSIONS.

1. Le rétablissement du pouvoir hémolytique naturel, chez l'animal rendu anémique par saignée, est très rapide.

2. Chez certains animaux (chien), à la suite de fortes soustractions de sang, on observe une notable augmentation de la force hémolytique naturelle, qui, généralement, devient double; les petites saignées, au contraire, n'exercent aucune influence appréciable.

3. Les transfusions de solution isotonique de $NaCl$, chez les animaux normaux, ne modifient que d'une manière fugace le pouvoir hémolytique du sérum, dans ce sens qu'elles l'abaissent proportionnellement à la quantité de liquide transfusé, et seulement comme effet de la dilution que subit le sang. Exécutées immédiatement après la saignée, en quantité égale à celle du sang extrait, elles ne modifient en rien l'effet exaltateur de la saignée.

4. Dans certains cas, après avoir obtenu, par effet de la saignée, le renforcement du pouvoir hémolytique, celui-ci persiste, du moins pendant quelque temps, alors même que le sang a repris, relativement aux globules rouges et à l'hémoglobine, sa constitution normale. Dans d'autres cas, au contraire, avec le rétablissement du taux hémoglobinique, le pouvoir hémolytique se rabaisse, redevenant ce qu'il était avant la saignée.

5. Dans le cas où, avec le rétablissement du contenu hémoglobinique, le pouvoir hémolytique se rabaisse, une nouvelle forte saignée détermine de nouveau le renforcement.

6. Lorsqu'on a obtenu, au moyen d'une abondante saignée, une certaine augmentation du pouvoir hémolytique, celui-ci n'est pas influencé par des soustractions sanguines ultérieures, quelle que soit leur importance.

7. On ne peut expliquer l'augmentation du pouvoir hémolytique, consécutive à la saignée, par la rapide entrée dans le sang de notables quantités de lymphe, et cela pour diverses considérations: *a)* la lymphe a un pouvoir hémolytique toujours notablement inférieur à celui du sérum; *b)* l'augmentation est égale, et



également rapide, même dans les cas où, à la saignée, on fait succéder la transfusion, et, dans ces cas, l'entrée de lymphe dans la circulation doit être moins rapide; *c)* outre qu'il existe dans la lymphe une quantité moindre de substances hémolytiques que dans le sang, on n'y trouve pas non plus de substances coadjuvantes de l'hémolyse, parce que l'adjonction de sérum de lymphe à un sérum de sang n'en augmente le pouvoir hémolytique que dans la mesure attribuable au faible pouvoir hémolytique qui est propre de la lymphe.

8. A la suite de fortes soustractions sanguines, on observe un certain degré de leucocytose; il peut se faire que cette augmentation de leucocytes ait une part dans l'exaltation de l'énergie hémolytique, mais on ne peut le regarder comme démontré, parce que l'exaltation n'est pas proportionnée, dans les différents cas, à l'importance de la leucocytose, et que, dans d'autres conditions physiopathologiques, on peut observer une leucocytose, sans augmentation de pouvoir hémolytique.

9. L'augmentation de la force hémolytique par saignée ne va jamais au delà d'une certaine limite, de sorte que, chez les différents animaux de la même espèce (chien), la saignée tend à la porter à une égale intensité: ainsi, chez les individus chez lesquels, avant la saignée, le pouvoir hémolytique est plutôt bas, l'augmentation, après la saignée, est plus grande.

De l'ensemble de mes recherches il résulte donc que les substances auxquels sont liés les pouvoirs hémolytiques naturels se rétablissent dans le sang circulant, avec une très grande rapidité. Comme explication de l'augmentation du pouvoir hémolytique que l'on a observée constamment chez les chiens, après une abondante saignée, je ne puis invoquer que des hypothèses. La première qui se présente à l'esprit est celle-ci: la nécessité d'une régénération de substance hémolytique étant déterminée, dans ce cas encore se vérifie la loi de Weigert, c'est-à-dire que ces substances se régénèrent en excès. — Une autre hypothèse qui se présente logiquement aussi, c'est la suivante: étant donné que, avec les saignées, suivies ou non de transfusion, on obtient des augmentations du pouvoir hémolytique d'autant plus grandes que ce pouvoir était plus faible auparavant, et, par conséquent, que cette exaltation tend à réduire l'énergie hémolytique, pour tous les individus de cette espèce animale déterminée (dans le cas spécial, le chien), à un même niveau, il pourrait se faire que le pouvoir

hémolytique naturel vraiment normal, pour cette espèce déterminée, fût celui qu'on obtient après la saignée, et qui, pour des conditions individuelles spéciales dans les différents cas, se présente diversement abaissé. Avec la saignée abondante, en déterminant une rapide régénération du sang, il pourrait se faire qu'on éliminât, du moins en partie, les substances ou les conditions qui provoquaient l'abaissement; et, ainsi, les substances hémolytiques de néoformation se présenteraient avec le pouvoir qui est vraiment caractéristique de l'espèce.

La glycosurie adrénalinique et l'influence qu'exercent sur elle l'extrait et le suc pancréatiques (1)

par le Dr C. **FRUGONI**, Assistant.

(Clinique médicale générale de Florence).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

On sait depuis longtemps déjà que l'injection d'extrait surrénal ou d'adrénaline à doses déterminées (1 milligr. par Kgr., par voie sous-cutanée; $^1/_3$ de milligr. par voie endopéritonéale et endoveineuse), ou bien un massage énergique des capsules surrénales, ou bien encore le badigeonnage de $^1/_3$ au moins de la surface du pancréas avec une solution adrénalinique, provoquent une glycosurie légère et transitoire, accompagnée d'hyperglycémie et de diminution du pouvoir glycolytique du sang. Et tandis que, depuis Herter (1902) jusqu'à présent, on a simplement invoqué pour expliquer la glycosurie une inhibition fonctionnelle temporaire du pancréas, produite par l'adrénaline, récemment, au contraire, Zuelzer a modifié les connaissances à ce sujet, jusqu'à attribuer

(1) *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1908, n. 35, S. 1606; *Gazz. Med. ital.*, 1908, n. 38 et *Riv. Crit. di Clin. Med.*, 1908, n. 39.



aussi une genèse capsulaire au diabète pancréatique de Mehring et Minkowski.

Comme mes recherches prennent origine de celles de Zuelzer, j'en rappellerai les conclusions: 1° l'extirpation du pancréas, exécutée en même temps que la ligature des veines surrénales, ou bien provoque, mais seulement dans les toutes premières heures, une glycosurie à peine appréciable, ou bien ne la produit aucunement; 2° l'injection d'adrénaline aux doses indiquées reste sans effet si l'on fait en même temps des injections d'extrait pancréatique (ce qui fut confirmé par Makaroff); 3° chez des chiens opérés d'extirpation du pancréas et d'ablation bilatérale simultanée des capsules (un vécut 24 heures et un autre 36), on n'a pas de glycosurie. De ces recherches, et d'autres, faites sur la circulation artificielle du foie, Zuelzer a déduit que la sécrétion surrénale est, en grande partie, normalement neutralisée par le pancréas, et que le diabète consécutif à l'extirpation du pancréas n'est, lui-aussi, en dernière analyse, qu'un diabète pancréatique négatif et un diabète capsulaire positif, le stimulus glycosurogène étant représenté par l'adrénaline sécrétée.

Étant donnée l'importance de ces conclusions pour la physiopathologie, en général, et pour les rapports entre les capsules surrénales et le pancréas en particulier, j'ai été induit, avant tout, à faire des recherches de contrôle, pour étudier ensuite plus en détail le mécanisme du phénomène et résoudre enfin la question de savoir, si cette action inhibitrice de la glycosurie adrénalinique est une fonction du tissu endocrin ou une fonction du tissu ésocrin du pancréas.

Les recherches de contrôle confirmèrent les données de Zuelzer, d'où je puis conclure, à mon tour, que: " l'extrait pancréatique, injecté en quantité suffisante et en temps opportun chez un animal ayant reçu une quantité d'adrénaline plus que suffisante pour provoquer la glycosurie, empêche l'apparition de sucre dans les urines „; j'ai dit " en temps opportun „, parce que, tandis que l'injection simultanée (par la même voie ou par une voie différente) donne des résultats quelquefois incertains, on obtient au contraire des résultats constants et probants en laissant s'écouler un certain temps entre l'injection d'extrait et celle d'adrénaline, et spécialement, à cause des meilleures conditions d'absorption, quand on emploie la voie péritonéale pour l'extrait et la voie sous-cutanée pour le principe actif surrénal.

Après avoir ainsi reconnu à l'extrait pancréatique la propriété de neutraliser la glycosurie adrénalinique, je me suis posé cette question, à savoir, si ce pouvoir inhibiteur particulier est propre de la partie acineuse (sécrétion externe) ou de la partie insulaire (sécrétion interne), et j'ai cherché à la résoudre en instituant des recherches parallèles et simultanées avec de l'extrait et avec du suc pancréatique, frais des 24 heures, actif (ce que je constatais, chimiquement, au moyen des recherches habituelles *in vitro* et, biologiquement, par la nécrose étendue de la graisse péritonéale, ou, en tout cas, de la graisse sur le point d'injection), obtenu, au moyen d'une canule, de gros chiens opérés de fistule pancréatique permanente à la Pawlow, avec la modification de Prym.

Et il était logique, en effet, de penser que, si la fonction spéciale est, par exemple, exclusive du tissu à sécrétion interne, on en aurait la démonstration dans l'inefficacité du suc (produit de la sécrétion pancréatique externe) en présence de la propriété particulière de l'extrait, comprenant aussi les produits de la sécrétion endocrine. J'ai trouvé, cependant, que si le suc est à fortes doses (pas moins de 100 cc. pour un chien de moyenne grosseur, dans mes expériences (1)) et qu'on l'injecte par voie endopéritonéale, en laissant s'écouler un certain temps avant l'injection sous-cutanée d'adrénaline (2), en quantité proportionnelle au poids de l'animal et plus que suffisante pour provoquer à elle seule la glycosurie, celle-ci, au contraire, ne se produit pas. Le suc pancréatique, lui aussi, a donc la propriété d'empêcher la glycosurie adrénalinique, pourvu qu'il soit injecté en quantités considérables et assez à temps, avant l'adrénaline, pour permettre une résorption du moins partielle, les meilleures conditions expérimentales étant réalisées par l'injection endopéritonéale de suc d'une demi-heure à 1 heure après l'injection sous-cutanée d'adrénaline. C'est pourquoi, en considérant l'impossibilité d'obtenir de l'extrait ou du produit insulaire purs, on ne peut rien affirmer de précis relativement à la sécrétion pancréatique interne, à moins qu'on ne veuille, dans l'avenir, étudier

(1) Je me suis servi, dans ces recherches, d'animaux dont le suc — dans la période la plus rapprochée de l'opération — avait servi à des expériences d'une autre nature, et, comme on sait que dans ces conditions — et je puis le confirmer par expérience — si le suc coule plus abondamment il perd cependant aussi un peu de son efficacité, je ne donne à ce chiffre qu'une valeur relative.

(2) Je ne me suis pas servi de la voie péritonéale, pour que l'adrénaline n'eût pas à subir l'action directe de contact et ne fût pas diluée par le suc pancréatique, ou entravée dans son absorption.



les propriétés antagonistes que peut avoir le pancréas de lapins (les chiens ne se prêtent pas à cette recherche, à cause du différent mode de se comporter du pancréas), chez lesquels on aurait depuis longtemps lié et sectionné le conduit, de manière à provoquer l'atrophie et la sclérose de la partie acineuse avec la survivance seule ou presque seule des îlots de Langerhans.

Ayant observé que les animaux traités de cette manière supportaient beaucoup mieux que ceux de contrôle de fortes doses d'adrénaline, j'ai étudié l'action réciproque *in vitro*, en mettant et en laissant en contact, pendant quelques heures, de l'adrénaline et du suc pancréatique (1 cc. de solution: 1 °/₀₀ pour 5 cc. de suc); dans ce cas, le liquide prend une coloration brun rougeâtre, et j'ai trouvé que l'adrénaline, en contact avec le suc, perd son pouvoir toxique et glycosurogène, puisque des lapins injectés avec ce mélange par voie endoveineuse en tolèrent très bien, et sans présenter de sucre dans les urines, des quantités correspondant à 5-8-10 milligr. et plus d'adrénaline par Kg. d'animal, précisément parce que l'adrénaline est détruite, comme le démontre l'absence des réactions caractéristiques dans le mélange. Sachant, cependant, que les substances alcalines possèdent aussi cette propriété et que le suc pancréatique également est alcalin, je fis des recherches *in vitro* et *in vivo* pour établir si l'action particulière du suc devait être attribuée entièrement, ou en partie, à son contenu en alcali. Mais du suc pancréatique, porté à réaction neutre ou faiblement acide avant de l'unir à l'adrénaline, et maintenu ensuite dans la même condition, se comporta, en présence du principe actif capsulaire, comme le suc pur; des animaux auxquels on injecta une solution de Na_2CO_3 ayant le même titre alcalimétrique que le suc, en quantités correspondant à celles, déjà employées, du suc pancréatique, se montrèrent presque aussi sensibles que les animaux de contrôle à l'action glycosurogène de l'adrénaline, faits qui autorisent au moins à affirmer que, si l'alcalinité du suc, elle aussi, influe par elle-même sur l'adrénaline, tout ne lui est cependant pas subordonné, puisque le suc, même s'il n'est pas alcalin, en neutralise les pouvoirs. D'autre part, j'ai trouvé que, si l'on sursature le sang d'un lapin avec des alcalins, en faisant une injection endoveineuse de 100 cc. de la solution habituelle de Na_2CO_3 et en continuant ensuite à faire, de 10 en 10 minutes, de petites hypodermoclyses de cette solution, suivies de

massage, une injection sous-cutanée d'adrénaline (faite 5 minutes après l'injection endoveineuse), même en raison de 1 $^1/_2$-2 milligr. ou plus d'adrénaline par Kg., est bien tolérée et ne provoque pas la glycosurie, ce qui démontre que les alcalins sursaturant le sang de l'animal modifient probablement l'adrénaline dans sa structure chimique et la neutralisent sûrement dans ses effets biologiques.

Je voulus alors étudier aussi l'importance des sels dans l'intéressant phénomène, en soumettant avant de l'unir à l'adrénaline, le suc pancréatique, à la dialyse, qui, si elle soustrait les sels, n'altère pas, du moins sensiblement, les propriétés enzymatiques; et j'obtins ce résultat notable, que " le suc pancréatique, privé de ses sels au moyen de la dialyse, n'est plus capable de détruire, *in vitro*, la toxicité de l'adrénaline „. Cela, cependant, n'autorise en aucune manière à attribuer directement aux sels l'action particulière du suc sur le principe surrénal, de même que personne ne voudrait attribuer directement aux sels l'action bactéricide et hémolytique du sérum de sang, qui, elle aussi, disparaît avec la dialyse; d'autant plus que nous ne savons pas avec précision quelles autres substances la membrane dialysante est capable de retenir; nous pouvons seulement affirmer que l'action particulière du suc pancréatique, en présence de l'adrénaline, a besoin, pour s'accomplir, de la présence des sels.

Il est facile de voir l'importance de ces résultats, et à cause de la lumière nouvelle qu'ils jettent sur les rapports fonctionnels réciproques entre l'action pancréatique et l'action surrénale, dont ils montrent l'antagonisme physiologique, régulateur de l'échange des hydrates de carbone, et parce qu'ils indiquent la voie pour d'autres recherches, qui devront être faites, dans la même direction, sur la lymphe, à laquelle Bield et Offer, Zdzislaw Tomaszewsky et Wilenko ont attribué un pouvoir neutralisant pour l'adrénaline, etc.

Cependant, comme je me suis proposé, dans ce court résumé, de m'en tenir aux faits concrets, je renvoie aux publications mentionnées (1) pour les considérations que l'on peut en tirer, spécialement pour ce qui concerne le mécanisme génétique intime de la glycosurie adrénalinique, pour la question de savoir s'il existe une forme de diabète capsulaire spontané chez l'homme, pour les indications bibliographiques et pour le compte rendu des expériences, et j'arrive immédiatement aux conclusions auxquelles je me crois autorisé d'après mes recherches.

---

(1) *Berliner Kl. W.*, n. 35, S. 1606. 1908, et *Riv. Crit. di Clin. Med.*, n. 39, 1908.

CONCLUSIONS.

1° Une dose d'adrénaline, suffisante pour déterminer la glycosurie, ne la provoque plus si l'animal reçoit, en temps opportun et en dose suffisante, une injection d'extrait pancréatique actif.

2° Le suc pancréatique, lui aussi, a la propriété d'empêcher la glycosurie que provoque l'adrénaline, lorsqu'on l'injecte en certaine quantité et à un intervalle de temps suffisant, avant l'adrénaline, pour qu'une résorption, du moins partielle, puisse s'accomplir.

3° Lorsque l'adrénaline est introduite dans un organisme dans la circulation duquel est déjà contenu (par suite d'une précédente injection endoveineuse) un excès de Na_2CO_3 et à laquelle il en arrive continuellement d'autre (par hypodermoclyses successives), elle est probablement modifiée dans sa structure chimique et certainement neutralisée dans ses pouvoirs biologiques (dans ces conditions elle n'est ni toxique, ni glycosurogène).

4° Le suc pancréatique, alors même qu'il est porté et maintenu à réaction neutre, détruit *in vitro* l'adrénaline (disparition des réactions chimiques et de ses pouvoirs toxique, glycosurogène, etc.).

5° Le suc pancréatique précédemment dialysé se comporte envers l'adrénaline comme un liquide indifférent (1).

(1) Des résultats substantiellement concordants furent obtenus, bien qu'avec des recherches exécutées dans des buts différents, par le Prof. Ghedini de la Clinique Médicale de Gênes, pour l'extrait pancréatique (*Cronaca della Clin. Med. di Genova,* 1908, n. 17, 1[er] septembre, p. 271) et par Glässner et Pick, pour le sucre pancréatique, obtenu en abondance d'une fistule post-traumatique du conduit de Wirsung chez un homme (*Aus den Verhandlungen des XXV Kongresses für innere Med. Wien*, 1908).

Doctrine métamérique et régénération consécutive à l'arrachement simultané du prolongement médullaire de multiples ganglions intervertébraux dans les premiers temps de la vie extra-utérine (1).

NOTE EXPÉRIMENTALE HISTOLOGIQUE du Prof. **G. d'ABUNDO**.

(Institnt de Clinique des maladies nerveuses et mentales de l'Université de Catane).

Dans quelques-unes de mes recherches expérimentales (2), dont le but était d'établir s'il était possible de donner une base démonstrative à la doctrine métamérique dans les maladies spinales, j'ai dû, chez des petits chats ou des petits chiens de 24 heures de vie, extirper, entre autres, des segments variables de moelle, même de plus de 8 centimètres en une fois.

Pour éviter des infections possibles, dans ces cas, après avoir sectionné la moelle épinière sur deux points éloignés, lésant seulement sur une extrémité l'arc vertébral, on obtenait facilement, au moyen d'une pince, la sortie du segment médullaire détaché, produisant de cette manière un arrachement évident aux racines nerveuses spinales.

Quand l'acte opératoire réussit bien et qu'aucun processus infectif n'intervient, ou bien qu'il ne se produit pas d'hémorragie assez notable pour déterminer ultérieurement l'organisation d'un véritable thrombus connectival dans le canal vertébral, on observe alors des faits dignes d'intérêt, que je crois utile de rapporter, parce que, si, d'une part, ils contribuent à confirmer expérimentalement la métamérie radiculaire, de l'autre ils fournissent une démonstration objective de la diverse activité régénérative que l'on peut observer quand des traumatismes agissent dans des temps divers de la vie extra-utérine.

---

(1) *Rivista Ital. di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia,* vol. I, fasc. 8.

(2) *Patologia Spinale Sperimentale.* Volume dédié au Prof. Morselli, 1906.

Par brièveté je rapporte un des cas les plus saillants de mes observations.

Chez un petit chat de 24 heures de vie (fig. 1, 2) on fit l'ablation d'une portion de moelle épinière correspondant à environ 10 vertèbres. Dans la partie supérieure, on extirpa l'arc d'une vertèbre; à la partie inférieure, on sectionna la moelle épinière en insinuant sous une apophyse épineuse la très mince lame d'un bistouri microscopique.



Fig. 1.

Immédiatement après l'opération, on le remit auprès de la mère, et, au bout de 75 jours, on le tua. Il y avait naturellement paraplégie; sphincters intègres. Réaction réflexe des membres postérieurs et de la queue aux stimulus dolorifiques. On observait une réaction plus faible dans les parties du tronc au-dessous des côtes.

A l'autopsie, on constata les faits mis en évidence par la fig. 1, dont la fig. 2 est la reproduction agrandie.

Il y avait cypho-scoliose (fig. 1, *A*) dans le voisinage du point où l'arc vertébral fut extirpé dans l'opération (1). La portion spinale centrale, très amincie dans sa portion inférieure, se continuait avec la portion périphérique au moyen d'un tube de dure-mère; les ganglions intervertébraux se montrèrent développés *in situ*, avec cette particularité, que leur rapport de conjonction avec le tube de dure-mère, sur les points les plus voisins de la portion centrale médullaire, était nettement oblique en bas (portion *A B*: fig. 1, 2).

(1) La cyphose et souvent la cypho-scoliose s'observent avec la plus grande fréquence quand on extirpe un arc d'une vertèbre dans les parties les plus molles de la colonne vertébrale.

Le tube dural avait le *maximum* de minceur dans la partie supérieure, là où il se mettait en rapport de continuité avec le reste de la moelle épinière centrale.

A ce sujet, je fais observer incidemment, ici, que l'obliquité de conjonction des ganglions intervertébraux en bas plutôt qu'en haut s'observe, non seulement quand la portion spinale fait défaut, mais encore lorsqu'elle existe, mais détachée de la portion centrale.

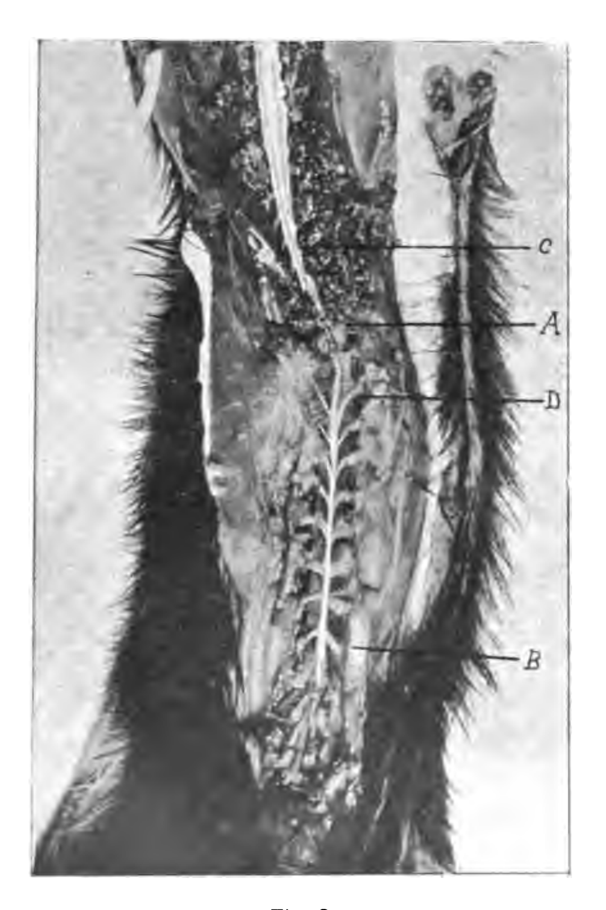


Fig. 2.

L'interprétation de cette particularité topographique peut être fournie, je crois, par le fait que le développement de la colonne vertébrale, dans la vie extra-utérine, est plus rapide que celui de la moelle épinière; et celle-ci, par son extrémité supérieure, est

fixée à la moelle allongée. Or, dans mes expériences, comme on pratiquait la section avec l'extirpation variable de 1 à 8 centimètres, et plus, de moelle épinière, ou bien la simple section multiple, avec ablation d'un centimètre par section, il en résultait que le point de fixation avec la moelle allongée ne s'observait plus et que l'obliquité ascendante des ganglions intervertébraux venait à faire défaut.

Du reste je reviendrai sur cette particularité anatomique dans ma prochaine note, dans laquelle je devrai parler des modifications qu'on observe dans les portions spinales centrales et périphériques détachées.

Ce que je désire faire remarquer, c'est que, à l'intérieur du tube de dure-mère unissant les deux portions spinales interrompues (fig. 1, 2, *A B*), il existait une régénération de tissu nerveux provenant des prolongements médullaires de tous les ganglions intervertébraux, et que l'on constatait la division en T avec les deux branches ascendantes et descendantes, de manière que le tube de dure-mère représentait une pseudo-moelle épinière résultant d'un tronc nerveux formé exclusivement par la régénération des prolongements médullaires intervertébraux.

Les figures microphotographiques démontreront mieux cette assertion.

Toute la moelle épinière de la fig. 1, y compris le tube de dure-mère, fut extirpée en connexion avec tous les ganglions spinaux, et, après fixation et durcissement en liquide de Müller, sectionnée en séries avec les ganglions vertébraux.



Fig. 3.

La fig. 3 montre précisément une coupe de tube de dure-mère (*AB*, fig. 1), avec les prolongements médullaires ganglionnaires qui se rencontrent avec les fibres nerveuses *(F)* groupées en petits cordons représentant les branches ascendantes du prolongement ganglionnaire médullaire en *T* de la station ganglionnaire vertébrale sous-jacente, ou descendantes du prolongement situé au-dessus.

La fig. 4 représente un grossissement du même tube de dure-mère *(TD)* que dans la fig. 3.



Fig. 4.

Les rapports des ganglions vertébraux avec le tube de dure-mère *(TD)* s'observent toujours dans toutes les coupes de la portion *C A B* de la fig. 2 (fig. 5); et le volume des faisceaux



Fig. 5.

nerveux des branches ascendantes et descendantes du prolongement médullaire ressort manifestement des fig. 5 et 6, prises au niveau des deux ganglions, au-dessus du point *B*, fig. 2.

Dans les coupes du tube de dure-mère, entre un ganglion inter-



Fig. 6.

vertébral et l'autre, on constate qu'il est formé de faisceaux de fibres (fig. 7, *T D*) groupées comme en un gros tronc nerveux.



Fig. 7.

Et chaque ganglion intervertébral, dans la régénération de son

prolongement médullaire, conserve une activité autonome relative, restant, dans la composition du tube de dure-mère, bien distinct de

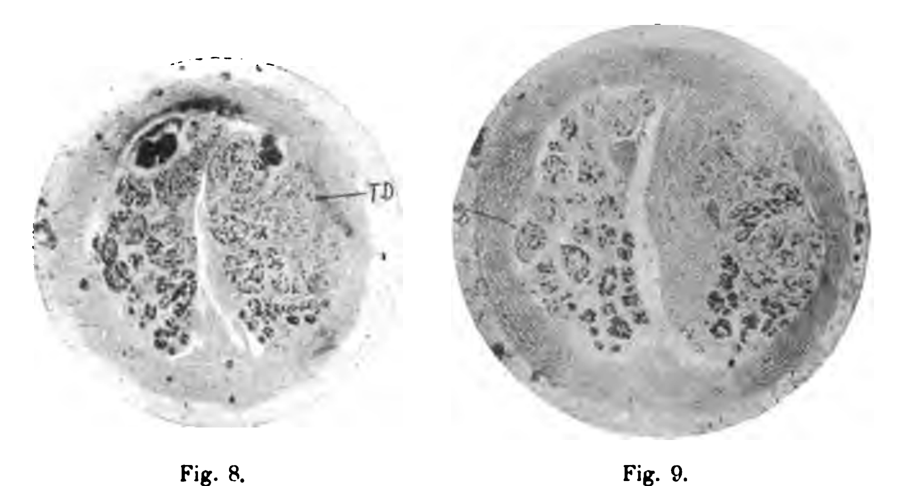


Fig. 8. Fig. 9.

l'homonyme de l'autre côté, comme le montrent la fig. 8 et la fig. 9,



Fig. 10.

à grossissement plus fort, dans lesquelles une véritable cloison

divise le tube de dure-mère, qui prend les apparences d'un tronc



Fig. 11.

nerveux. Et, de même, lorsque, dans le tube de dure-mère, commence à apparaître la substance grise spinale *(S G S)*, il conserve



Fig. 12.

sa composition de gros faisceaux de fibres nerveuses (1). Les fig. 10

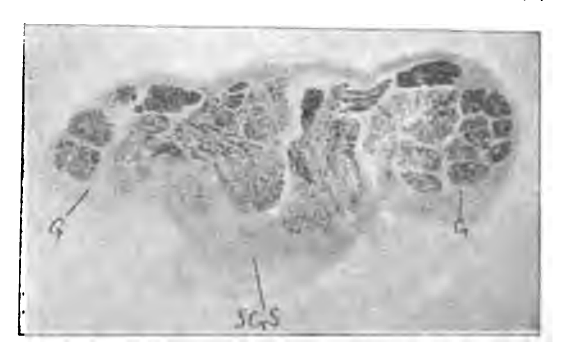


Fig. 13.

---

(1) Les particularités différentes et l'évolution de cette apparition seront démontrées dans une publication ultérieure.

à 15 font ressortir les rapports entre les ganglions intervertébraux,

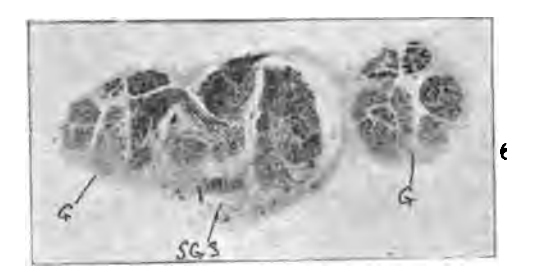


Fig. 14.

le tube de dure-mère et la substance grise spinale initiale. Et la

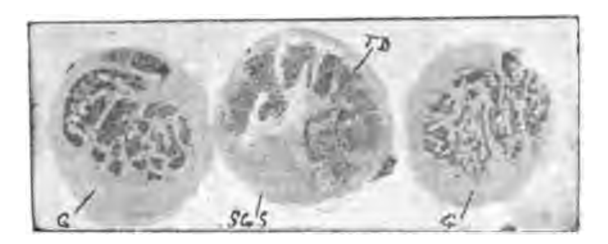


Fig. 15.

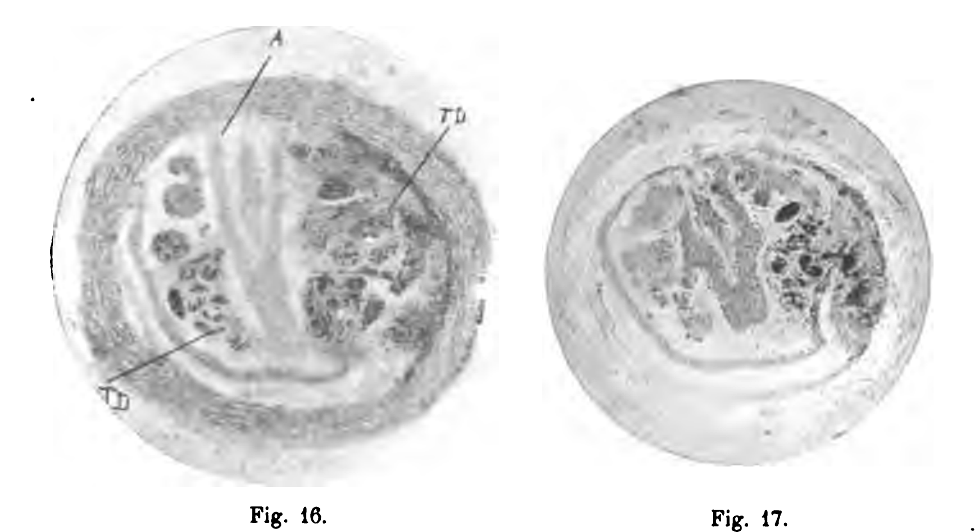


Fig. 16.

Fig. 17.

fig. 15 montre déjà la tendance de quelques faisceaux de fibres des

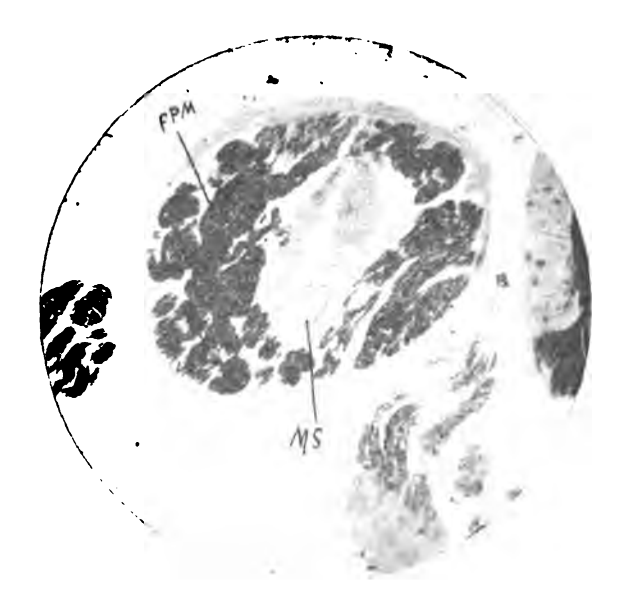


Fig. 18.

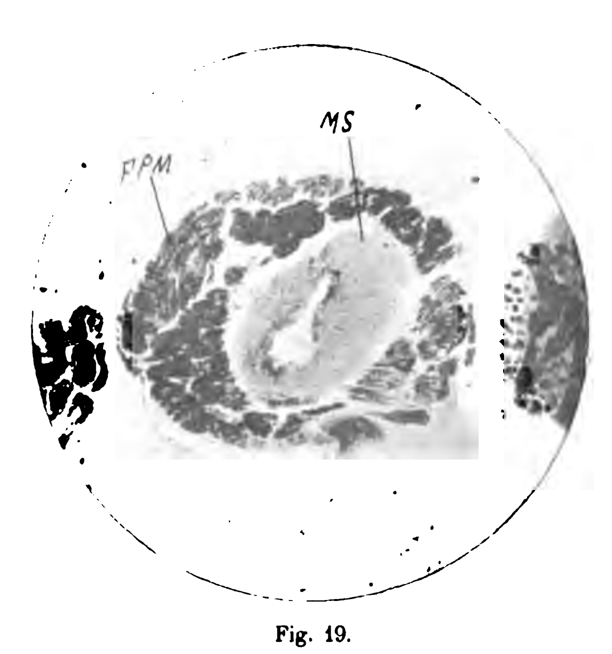


Fig. 19.

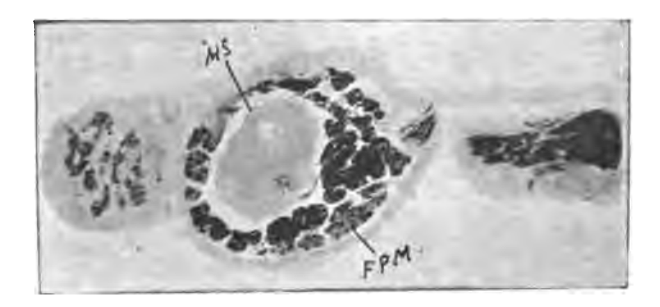


Fig. 20.



Fig. 21.

prolongements médullaires des ganglions vertébraux à se porter vers la substance grise spinale.



Fig. 22.

A mesure que s'accentue l'apparition de la substance grise spinale, les faisceaux des prolongements médullaires qui viennent d'être mentionnés restent groupés comme on le voit dans les fig. 16 et 17, jusqu'à ce que, la morphologie spinale étant bien établie, ils restent amassés à la périphérie, comme le montrent clairement les figures 18, 19 et 20. Et, dans la fig. 20, on observe

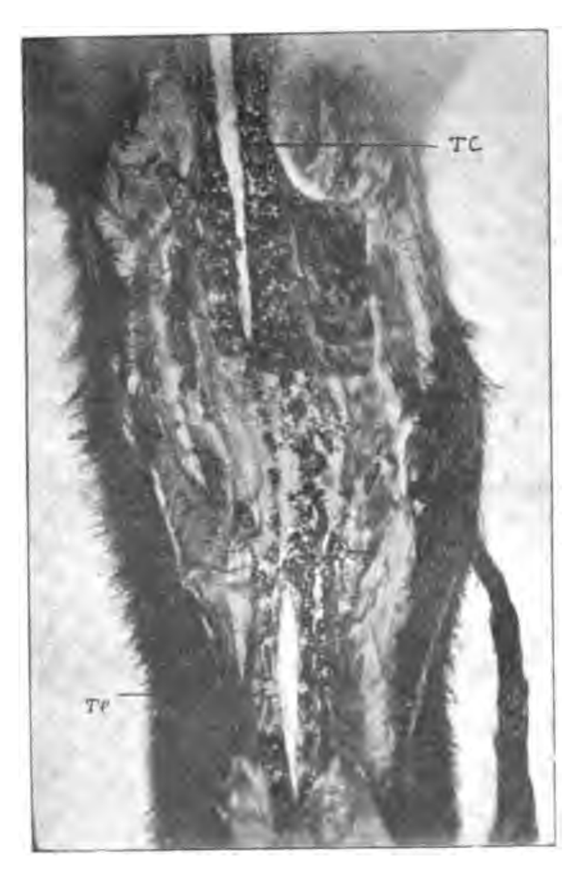


Fig. 23.

déjà que, si la grande majorité des fibres des prolongements médullaires des ganglions intervertébraux est restée amassée à la périphérie, dans la moelle épinière *(M S)* initiale une partie d'entre elles ont déjà pris leur position anatomique dans les cordons postérieurs.

Les fig. 21 et 22 montrent, dans les portions supérieures, la recomposition de la moelle épinière chez le même animal.

Quand il se produit une hémorragie importante dans le canal vertébral, il s'organise un véritable cordon connectival contre lequel viennent s'arrêter les prolongements médullaires régénérés des ganglions intervertébraux.



Fig. 24.

La fig. 23 montre, macroscopiquement photographié, un cas semblable, concernant un petit chat nouveau-né auquel on extirpa une portion de moelle épinière correspondant à 9-10 vertèbres. Il fut tué au bout de 75 jours de vie; et la fig. 24 montre une coupe microscopique (à très petit grossissement) du cordon connectif avec les ganglions intervertébraux; ceux-ci présentent des prolongements médullaires régénérés, qui s'arrêtent à la partie la plus périphérique du cordon, où l'on voit aussi quelques fibres médullaires des branches ascendantes du prolongement médullaire des cellules des ganglions intervertébraux sous-jacents. Une particularité à observer, c'est que, dans ce cas, ces derniers ont un volume plus petit que d'ordinaire; ce qui, après les résultats que j'ai exposés plus haut, fait penser que l'obstacle à un développement convenable des prolongements médullaires limite l'évolution organique des ganglions correspondants.

Pour le moment, quelques considérations seulement sur ces résultats expérimentaux.

On sait que les ganglions spinaux sont formés de nombreux agrégats de cellules nerveuses, déchiquetées par le passage des fibres de la racine postérieure. Les cellules, unipolaires, ont un seul prolongement, qui se bifurque en deux prolongements, l'un externe, qui constitue le cylindraxe d'une fibre périphérique (peau, os, muscles,

séreuses, etc.) destinée à recueillir les impressions, l'autre interne, représentant le cylindraxe d'une fibre nerveuse des racines postérieures, laquelle pénètre dans la partie externe du cordon postérieur, en se divisant en une branche descendante (plus courte) et en une branche ascendante (plus longue), qui deviennent le cylindraxe d'une fibre des cordons postérieurs. Le trajet des branches descendantes, en général, est court; celui des branches ascendantes est variable, celles-ci étant ou longues, ou moyennes, ou courtes. Elles émettent des collatérales.

On connaît la loi de Waller, à savoir que, quand, au moyen d'une section, on détermine une interruption dans un tronc nerveux, la portion périphérique dégénère, tandis que la portion centrale reste intègre. Cependant, on a observé aussi que, contrairement à cette loi, le moignon central, lui-aussi, dégénère, lorsque, au lieu de sectionner le nerf, on l'extirpe. Les cellules d'origine du nerf déchiré se ressentent de ce traumatisme certainement plus intense que le premier; elles présentent en effet des modifications réactives notables, jusqu'à l'atrophie et à la disparition complète, que l'on constate, en général, au plus tard 35 jours après l'opération (Van Gehuchten). Dans ce cas, la dégénérescence du moignon central serait également descendante (cellulifuge), c'est-à-dire qu'elle s'établit d'abord dans le voisinage des éléments nerveux.

Lugaro (1) a démontré expérimentalement: " que les cellules des " ganglions spinaux, lesquelles, à la suite de la lésion de la branche " périphérique de leur prolongement, subissent un processus d'al" tération, qui peut même conduire à la mort et à la disparition " de l'élément, conservent, au contraire, leur structure normale à " la suite de lésions ou de la section totale de la branche centrale ". Il constata également ces faits chez des animaux maintenus en vie pendant une année.

Mes recherches expérimentales démontrent que les prolongements médullaires des ganglions spinaux, même extirpés complètement, ne produisent pas, dans les cellules nerveuses dont ils sont l'émanation, des troubles nutritifs capables d'arrêter une régénération ultérieure et active.

Ce résultat concorderait avec ce que Lugaro a observé histologi-

(1) E. Lugaro, *Sulle alterazioni delle cellule nervose dei gangli spinali in seguito al taglio della branca periferica o centrale del loro prolungamento* (*Rivista di Patologia nervosa e mentale*, Firenze, 1896), et *Sul comportamento delle cellule nervose dei gangli spinali in seguito al taglio della branca centrale del loro prolungamento* (*Ibid.*, 1897).



quement dans les cellules des ganglions intervertébraux, à la suite de la section des prolongements médullaires.

Mes recherches démontrent également que les ganglions intervertébraux séparés de la moelle peuvent développer le prolongement médullaire vers le canal vertébral en suivant leur développement architectonique, que l'on doit regarder comme déjà héréditairement préformé en partie et non produit de préférence par une attraction médullaire particulière.

Je crois que le fait d'avoir constaté, dans tous les ganglions, le même dessin dans le développement régénératif contribue expérimentalement à appuyer la doctrine métamérique radiculaire, déjà, du reste, généralement admise, et qu'il met aussi en évidence une part de relative autonomie organique des ganglions intervertébraux dans leurs rapports avec le système nerveux central. Et cela nous fait déjà comprendre la raison pour laquelle, au point de vue de la pathologie, on peut avoir des manifestations morbides limitées au prolongement périphérique ou au prolongement médullaire des ganglions intervertébraux, d'où résultent des formes cliniques bien déterminées.

On a vu qu'un obstacle quelconque au développement régénératif, tel qu'un amas de connectif résultant de l'organisation d'un grumeau sanguin, a pour conséquence de limiter le potentiel évolutif organique du ganglion intervertébral. Et la fig. 2 montre qu'il en est ainsi, car on y voit que le développement pseudomédullaire est plus mince sur le point *A*, parce que, par suite du traumatisme, il s'y était produit une réaction plus grande dans les tissus environnants.

Action des péroxydes sur les oxydases (1)

Recherches du Dr M. CHIÒ.

(Laboratoire de Physiologie de l'Université de Turin).

G. Bertrand (2) trouva, en 1896, que, dans les sucs végétaux, il existe un ferment oxydant spécifique pour la tyrosine. Ce ferment, qu'il a appelé tyrosinase, se différencie nettement de la laccase et peut en être séparé artificiellement: cette dernière oxyde la résine de gaïac, les phénols, les amines aromatiques; la première, au contraire, n'a d'action que sur la tyrosine.

Gessard (3), en 1902, en injectant des tyrosinases végétales chez des animaux, est parvenu à obtenir un antisérum qui empêche l'action du ferment.

Otto von Fürth et Ugo Schneider (4), après Biedermann, ont constaté que la tyrosinase se trouve aussi dans les tissus animaux (larves d'insectes, crustacés, etc.); Przibram (5) l'a observée dans les tissus de la poche du noir de la Sépia; Gessard, également chez la Sépia et chez les Calamaries; Ducceschi (6), chez le *Bombyx mori.*

En continuant les recherches sur l'antisérum provoqué par des injections de tyrosine, Gessard trouva que le sérum inhibiteur pour la tyrosinase végétale n'a pas d'action sur la tyrosinase animale; que le sérum spécifique pour la tyrosinase animale ne s'obtient qu'avec des injections de tyrosinase animale et qu'il n'est pas actif sur la tyrosinase végétale.

Gessard pensa que la tyrosinase agit sur la tyrosine de la peau

(1) *Lo Sperimentale* (*Arch. di Biol. norm. e patol.*, ann. LXII. fasc. 1-2, 1908).

(2) G. Bertrand, *C. R. Ac. Sciences*, V. 122, 123, 124.

(3) Gessard, *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 1903, 1904.

(4) V. Fürth u. Schneider, *Beitr. z. Chem. Phys. u. Path.*, Bd. I.

(5) Przibram, *Ibidem*, Bd. I.

(6) Ducceschi, *Accad. Lincei*, vol. II. — *Arch. Physiol.*, vol. I.

pour donner le pigment cutané. Son hypothèse est corroborée par deux faits:

1° Physalix (1) observa que la peau de grenouille verte, macérée pendant 48 heures dans de l'eau salée à 10 $^0/_{00}$, prend, avec le temps, une coloration brune, qui tourne ensuite au noir; cette coloration commence à se manifester à la surface du liquide, puis se propage aux couches profondes. Rien de tout cela n'a lieu quand le liquide a été précédemment bouilli, ou quand il est tenu hors du contact de l'air.

2° Dewitz (2) constata le même fait avec la pâte de macération de larves de *Lucilia Caesar*.

Fürth et Schneider émirent l'hypothèse que la tyrosinase agirait sur le chromogène du sang, en le convertissant en mélanine, et, en même temps, sur la tyrosine, en donnant un corps semblable à la mélanine.

Cuénot (3) pensa que le pigment de la peau des rats est dû à l'action d'un ferment sur un chromogène.

Durham (4) obtint la tyrosinase de la peau de jeunes animaux (lapins, rats et cobayes) en triturant les poils, en les écrasant avec de la poudre de diatomées et de l'eau distillée et en en extrayant le suc actif au moyen de puissantes presses. Ce suc est beaucoup plus actif s'il est extrait d'animaux jeunes plutôt que d'animaux vieux, et, mis réagir avec de la tyrosine, il donne un précipité de couleur variable, suivant la différente couleur de l'animal dont il a été extrait. Suivant l'A. ce suc n'est plus actif au bout d'une semaine; extrait avec de l'alcool ou avec du sulfate d'ammonium, il perd presque toute son activité et ne donne de précipité qu'au bout d'un laps de temps d'environ 10 jours. L'A. pense que la tyrosinase est le ferment qui, en contact avec la tyrosine de la peau, détermine la diverse pigmentation de celle-ci.

Gessard, en étudiant l'action du péroxyde d'hydrogène sur la laccase, trouva que l'H_2O_2 parfois atténue et parfois empêche l'action de la laccase sur la teinture de gaïac. La tyrosinase extraite de la peau de grenouille est amenée, par l'eau oxygénée, à une activité plus grande que la normale, activité qui, à un certain point, semble s'arrêter, parce que, au bout de quelques heures, l'échantillon contenant de l'H_2O_2 est plus clair que l'échantillon

(1) Physalix, *C. R. Soc. Biol.*, 1898.
(2) Dewitz, *Ibidem*, 1902.
(3) Cuénot, *Arch. d. Zool. Expér. et Gén. Notes et Revue*, vol. I.
(4) Durham, *Proc. Royal Soc.*, 1905.

normal. L'accélération normale ne serait pas due à l'action catalasique de la tyrosinase, parce qu'aucune autre catalase ne provoque une semblable accélération. L'arrêt final pourrait aussi être dû, suivant Gessard, à l'action décolorante de l'eau oxygénée.

Vandevelde (1) trouva que le lab et les diastases protéolytiques (pepsine pancréatique) sont favorisés par l'H_2O_2, tandis que les diastases saccharifiantes (l'amylase du malt, du pancréas, de la salive) sont fortement retardées dans leur action et même annulées.

Bach (2), pour expliquer la spécificité de l'action de la tyrosinase sur la tyrosine, partant de sa théorie que toute oxydase n'est que le mélange d'une péroxydase et d'une oxygénase, suppose que l'action spécifique de la tyrosinase doit être attribuée, ou bien à l'action spécifique de sa péroxydase, ou bien à la nature spécifique de son oxydase.

Pour confirmer sa supposition, il a fait quelques expériences qui l'auraient amené à des résultats très probants.

Comme, de ses propres recherches, il résulte que les oxygénases des diverses oxydases sont le plus souvent assez faibles, tandis que les péroxydases sont extrêmement résistantes, Bach pensa à traiter la tyrosinase de manière que l'oxygénase fût épuisée et la péroxydase conservée.

En effet, en traitant par l'alcool un échantillon d'extrait très actif, il parvint à obtenir à l'état sec une tyrosinase très faible, au point qu'elle n'employait pas moins de 36-40 heures pour noircir la tyrosine.

Supposant que l'affaiblissement de l'action de la tyrosinase était dû à une destruction partielle de l'oxygénase, il pensa à suppléer à ce défaut en ajoutant aux éléments de la réaction un péroxyde déjà constitué, et précisément de l'eau oxygénée. De cette manière il parvint à obtenir la réaction dans l'espace d'une heure. Il observa la même chose en employant de la tyrosinase extraite du *Lattarius Villereus*.

Ainsi donc, tandis que l'eau oxygénée, en union avec les péroxydases communes, est sans action sur la tyrosine, elle attaque fortement cette substance quand elle est activée par la péroxydase contenue dans la tyrosinase; d'où Bach conclut que " l'action spécifique de la tyrosinase reconnaît pour base la nature spécifique de sa péroxydase „.

C'est ainsi également que, suivant l'auteur cité, on pourra ex-

(1) Vandevelde, *Beitr. z. Chem. Phys. u. Path.*, 1904.
(2) Bach, *Berichte d. Deut. Chem. Gesellschaft*, XXXIX.

pliquer les spécificités d'autres ferments oxydants par la nature spécifique de leur péroxydase.

Pensant qu'il existait encore quelque incertitude dans les résultats des études faites sur le ferment oxydant de la tyrosine, j'ai fait quelques recherches qui m'ont amené à des constatations ne concordant pas toujours avec celles de Gessard et de Bach.

Les tyrosinases dont je me suis servi appartiennent, une, au règne animal, et deux au règne végétal; la première fut extraite de la peau de grenouille, les deux autres, respectivement, des pousses de pomme de terre et de la *Russula Quaeletii.*

Pour obtenir la première, j'ai finement trituré la peau avec un hache-viande, puis je l'ai écrasée dans un mortier avec du sable silicé, et enfin, après avoir pétri la bouillie avec de la poudre de diatomées et de l'eau distillée, je l'ai soumise au pressoir de Buchner.

Les germes de pomme de terre, au contraire, étaient seulement bien écrasés dans un mortier, puis comprimés avec un petit pressoir ordinaire.

La tyrosinase de *Russula* fut extraite avec la glycérine.

Une partie du liquide contenant la tyrosinase animale fut employée telle quelle, une partie fut séchée dans le vide et une troisième partie fut précipitée avec de l'alcool ou avec de l'acétone et séchée dans le vide.

La tyrosinase de pomme de terre fut expérimentée, en partie fraîche et en partie sèche, après précipitation avec de l'alcool.

L'extrait aqueux de pousses de pomme de terre ne conserve pas très longtemps ses propriétés oxydasiques, parce que la tyrosinase se détruit avec une certaine rapidité, en déterminant, dans le liquide, la formation d'un précipité brun, probablement de tyrosine oxydée. La tyrosinase de peau de grenouille, au contraire, se maintient inaltérée, durant l'hiver, pendant des mois et des mois, en présence de toluol (Durham vit, au contraire, que la tyrosine de peau de lapin, de cobaye et de rat n'était plus active une semaine après l'extraction).

Durham observa encore que la tyrosinase extraite des animaux susdits perd presque toute son activité, quand elle est précipitée avec de l'alcool ou avec du sulfate d'ammonium, et qu'elle n'agit que très lentement (10 jours au moins) sur la tyrosine.



Au contraire, l'extrait de peau de grenouille que j'ai traité par de l'alcool et séché perdit très peu de son activité et conserva ses propriétés oxydasiques presque au même degré que l'extrait sec obtenu sans précipitation avec de l'alcool.

De même aussi le ferment précipité deux fois avec la solution saturée de sulfate d'ammonium conserva presque inaltérée sa capacité oxydante, à tel point que, au bout d'une demi-heure, la tyrosine était complètement oxydée.

J'ai voulu rechercher si le manganèse (lactate de manganèse) a, sur la tyrosinase, la même action que celle que Bertrand lui a trouvée sur la laccase, c'est-à-dire s'il active l'oxydation déterminée par le ferment: j'ai trouvé que le manganèse n'a absolument aucune action sur le développement du phénomène provoqué par la tyrosinase.

Reprenant ensuite les recherches de Gessard et de Bach, relativement à l'action de l'eau oxygénée sur la tyrosinase, j'ai pu mettre en évidence quelques faits intéressants. Je rappelle ici que toutes les tyrosinases que j'ai employées possèdent des propriétés catalasiques marquées.

Dans l'étude de la propriété péroxydasique du ferment, je me suis proposé de mettre en lumière quatre ordres de faits:

1° déterminer quelle est l'influence de l'eau oxygénée dans l'oxydation déterminée sur la tyrosine par la tyrosinase;

2° observer si cette influence est due à des impuretés éventuellement contenues dans le péroxyde d'hydrogène;

3° établir sur quel élément de la réaction agit l'eau oxygénée;

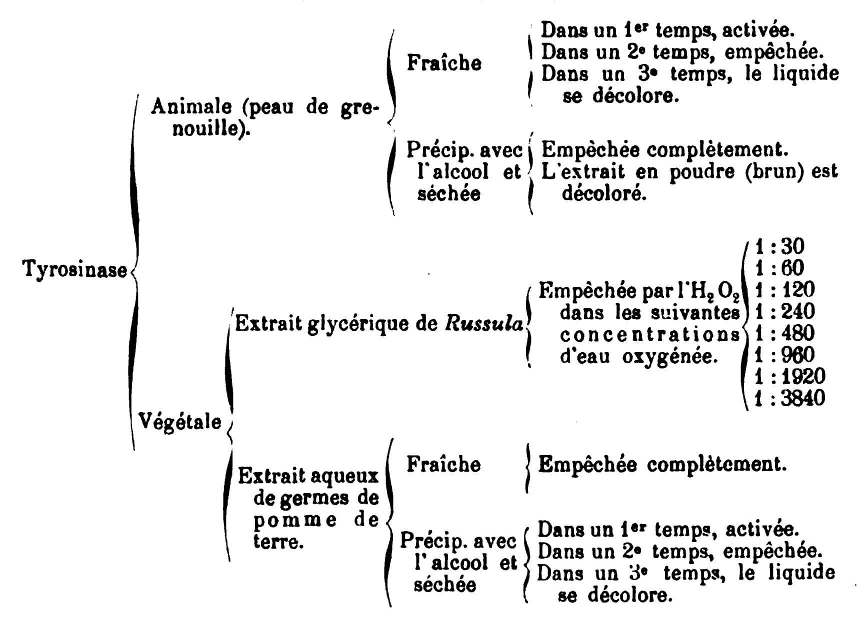
4° voir si d'autres péroxydes se comportent comme le péroxyde d'hydrogène.

1re Série d'expériences.

Dans toutes les expériences, j'ai toujours mis en présence les mêmes volumes d'extraits, de solution de tyrosine, d'eau oxygénée. En employant l'extrait sec, quelquefois je me suis servi directement de la poudre, d'autres fois, au contraire, j'ai finement écrasé la poudre dans un mortier avec un peu d'eau, ensuite j'ai filtré et lavé le résidu et employé le liquide filtré, qui était très actif.

Dans un thermostat à 37°, je mettais toujours, en même temps, l'échantillon de l'expérience et l'échantillon de contrôle.

Pour être bref et facilement compréhensible, j'ai recueilli dans un tableau récapitulatif les résultats de toute cette première série d'expériences.



- Tyrosinase
  - Animale (peau de grenouille).
    - Fraîche
      - Dans un 1er temps, activée.
      - Dans un 2e temps, empêchée.
      - Dans un 3e temps, le liquide se décolore.
    - Précip. avec l'alcool et séchée
      - Empêchée complètement.
      - L'extrait en poudre (brun) est décoloré.
  - Végétale
    - Extrait glycérique de *Russula*
      - Empêchée par l'H_2O_2 dans les suivantes concentrations d'eau oxygénée.
        - 1 : 30
        - 1 : 60
        - 1 : 120
        - 1 : 240
        - 1 : 480
        - 1 : 960
        - 1 : 1920
        - 1 : 3840
    - Extrait aqueux de germes de pomme de terre.
      - Fraîche
        - Empêchée complètement.
      - Précip. avec l'alcool et séchée
        - Dans un 1er temps, activée.
        - Dans un 2e temps, empêchée.
        - Dans un 3e temps, le liquide se décolore.

Ainsi donc, tandis que la tyrosinase des pousses de pomme de terre jeune est activée dans l'extrait sec obtenu au moyen de la précipitation avec de l'alcool, et empêchée dans l'extrait aqueux frais, c'est précisément l'opposé qui a lieu pour la tyrosinase de peau de grenouille, c'est-à-dire que l'extrait sec est empêché et l'extrait aqueux frais activé.

Le mode de se comporter de la tyrosinase de grenouille en présence de l'eau oxygénée constitue un fait tout autre que favorable à la théorie de Bach, parce qu'il se produit précisément l'opposé de ce qui serait à prévoir si l'hypothèse de Bach était, dans tous les cas, appuyée par la preuve des faits.

Je rappelle que, dans tous les cas, la tyrosine oxydée sous l'action des diverses espèces de tyrosinase est toujours décolorée par l'eau oxygénée.

2e *Série d'expériences.*

Pour voir si les faits constatés n'étaient pas dus à une acidité de l'eau oxygénée ou à des impuretés contenues dans celle-ci, j'ai fait quelques expériences qui démontrent que le phénomène de l'inhibition est réellement dû uniquement à l'eau oxygénée.

1° J'ai alcalinisé, avec du carbonate de sodium et avec de

l'hydrate sodique, quelques échantillons de péroxyde, et j'ai constaté que l'action inhibitrice se maintenait inaltérée.

2° J'ai dilué le ferment avec de l'eau oxygénée épuisée avec de la catalase, et l'action du ferment s'est maintenue normale.

3° A un échantillon de ferment *(Russula)* et de tyrosine rendu inactif avec de l'eau oxygénée, j'ai ajouté de la catalase pour décomposer toute l'eau oxygénée, et, après scission complète, j'ai additionné une autre petite quantité de ferment, et j'ai observé que l'oxydation de la tyrosine s'accomplissait normalement.

L'action inhibitrice de l'eau oxygénée est donc due seulement à l'eau oxygénée même.

3e *Série d'expériences.*

Il était intéressant de voir si cette action inhibitrice s'exerçait directement sur le ferment en le paralysant, ou bien si elle déterminait une variation du milieu telle que l'action fermentative ne pût plus s'accomplir; et, dans ce but, j'ai traité un échantillon de tyrosinase de *Russula* et un échantillon d'extrait sec de tyrosinase de grenouille par de l'eau oxygénée. Au bout de quelque temps, j'ai épuisé cette dernière avec de la catalase et j'ai ajouté de la tyrosine: je n'ai jamais pu enregistrer aucune trace d'oxydation. L'eau oxygénée agit donc sur le ferment en le détruisant.

Un fait notable, c'est que l'extrait frais de peau de grenouille ne ressent nullement l'action de l'eau oxygénée; en ajoutant celle-ci au ferment, puis en la décomposant avec de la catalase, l'action du ferment se maintient inaltérée.

4e *Série d'expériences.*

Le péroxyde d'hydrogène a-t-il une action spécifique sur la tyrosinase, ou bien son mode d'agir est-il commun à tous les péroxydes?

J'ai essayé de répondre à cette question en étudiant le cours de l'oxydation, alors que, au lieu de péroxyde d'hydrogène, il se trouvait du péroxyde de cérium.

Le péroxyde de cérium, comme l'eau oxygénée, ne parvient pas, à lui seul, à oxyder la tyrosine. Puis, contrairement au péroxyde d'hydrogène, il n'exerce pas, sur la tyrosine oxydée, cette active action décolorante qui, nous l'avons vu, est propre de l'eau oxygénée.

Quand il se trouve en présence d'un mélange de tyrosine et de

tyrosinase, il se comporte presque comme l'eau oxygénée, avec une action un peu plus faible. Comme celle-ci, en effet, il produit, dans une première période, une accélération, et, dans une seconde période, un arrêt de l'activité oxydante de la tyrosinase contenue dans l'extrait aqueux de peau de grenouille. L'extrait sec est empêché, non complètement, mais en partie.

Cette 4ᵉ série d'expériences démontre que l'action activante ou inhibitrice de l'eau oxygénée n'est pas spécifique, mais qu'elle est commune à d'autres péroxydes. Le fait qu'elle est plutôt activante qu'inhibitrice dépend de l'état du ferment, et celui-ci doit certainement être extrêmement varié; en effet, Gessard a trouvé que la tyrosinase de champignons (champignons à tyrosinase) est activée par l'eau oxygénée, tandis que j'ai trouvé que l'extrait glycérique de *Russula* est paralysé par le péroxyde.

Le fait que le péroxyde de cérium, tout en ayant une action inhibitrice, ne décolore pas la tyrosinase déjà oxydée, nous dit que, de même que l'action inhibitrice primitive s'exerce directement sur le ferment, de même aussi l'action d'arrêt, qui se manifeste après une première période de renforcement de l'activité fermentative, n'est pas due seulement à l'action décolorante de l'eau oxygénée sur les produits d'oxydation, comme le voudrait Gessard, mais encore à une influence spéciale des péroxydes sur le ferment.

En résumé, l'influence que l'eau oxygénée exerce sur le phénomène de l'oxydation de la tyrosine, par l'action de la tyrosinase, varie suivant l'espèce de tyrosinase qui est prise en examen et suivant l'état dans lequel elle se trouve. Ainsi, il résulte, de mes observations, que la tyrosinase de peau de grenouille est complètement empêchée par l'eau oxygénée lorsque, avant de l'employer, on l'a précipitée avec de l'alcool et séchée; à l'état frais, au contraire, elle est d'abord activée, puis empêchée. La tyrosinase contenue dans un extrait glycérique de *Russula* est empêchée.

La tyrosinase de germes de pomme de terre nous présente le phénomène inverse de celui de la tyrosinase de peau de grenouille: sèche, est elle activée; fraîche, elle est empêchée.

L'eau oxygénée n'exerce donc pas toujours la même action sur les diverses espèces de tyrosinase, et le même traitement des deux espèces de ferment empêche l'une et active l'autre.

Puisque les phénomènes sus-décrits ne sont pas dus à l'acidité de la solution de péroxyde d'hydrogène ou à des impuretés qui y seraient contenues, et puisqu'il est démontré qu'un autre péroxyde,

le péroxyde de cérium, exerce, sur l'oxydation de la tyrosinase, la même influence que l'eau oxygénée, bien qu'à un degré moindre, il n'est pas illogique de penser que l'action de l'eau oxygénée, *qui, comme nous l'avons démontré, s'exerce directement sur le ferment,* soit une action propre de tous les péroxydes, et qu'elle dépende du mode suivant lequel l'oxygène est lié dans ces corps.

Les phénomènes que l'on observe, quand, au mélange tyrosine-tyrosinase, on ajoute de l'eau oxygénée, sont certainement beaucoup plus complexes que ne l'a pensé Bach, et beaucoup de points obscurs doivent encore être élucidés avant qu'on puisse accepter la théorie qu'il a proposée.

Il faut tenir compte d'un grand nombre de facteurs, et, entre autres, par exemple, ne pas oublier le fait que, à côté des propriétés oxydantes, le péroxyde d'hydrogène possède aussi des propriétés réduisantes: en effet, un grand nombre d'oxydes à lien oxygéné faible, comme les oxydes d'or, d'argent, de platine, décomposent l'eau oxygénée aussi bien que les corps avides d'oxygène, et ils sont en même temps réduits, parce qu'ils sont transformés en métal pur.

Les facteurs de la réaction étant si nombreux et si variés, il ne faut pas s'étonner que celle-ci se présente à nous très variée et avec des résultats si divers qu'ils semblent parfois même paradoxaux.

Comme conclusion, il me semble que, des expériences accomplies, il résulte que l'eau oxygénée agit sur le ferment de différentes manières: soit en en exaltant l'action, soit en la détruisant, suivant l'état divers où se trouve le ferment; peut-être aussi suivant sa subdivision ou sa superficie.

Une hypothèse plus particularisée sur ce phénomène serait peut-être prématurée, pour le moment.

Sur une certaine forme réticulaire de précipitation de la substance nerveuse et sur les structures de précipitation de différents tissus organiques (1)

par le Dr G. **PIGHINI**.

(Cabinets scientifiques de l'Institut psychiatrique de Reggio-Emilia).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Les structures spéciales que forment un grand nombre de colloïdes, en passant de l'état liquide à l'état de *gélification,* ont été décrites par différents observateurs. Je rapporterai, comme spécialement importantes pour nous, les structures réticulaires que prennent d'ordinaire l'acide silicique (Quincke, Bütschli) et le trisulfure d'arsenic (Quincke) en gélifiant sur une surface plane, ou bien les réseaux nets qui se forment à la limite de la tension superficielle de différents colloïdes et de la solution saline qu'on a fait réagir sur eux. Quincke en a démontré de très nettes structures réticulaires avec sa méthode des petits tubes capillaires *(Röhrchenmethode)*, lesquels permettent d'observer et de suivre ces structures dans leur formation sous le microscope.

Ayant observé, moi aussi, des formations réticulaires dans quelques réactions entre colloïdes et cristalloïdes (substance nerveuse centrale et nitrate d'argent, ou pyridine), je me suis proposé d'étudier systématiquement le phénomène, dans le but principal de rechercher si les structures réticulaires, décrites récemment par les histologistes dans les éléments nerveux centraux, correspondent à une structure réelle, ou plutôt à des produits de réaction entre les colloïdes nerveux et des réactifs spéciaux.

J'ai étendu comparativement mes recherches aux différents modes de précipitation des extraits de substance nerveuse, non

(1) *Rivista sperimentale di Freniatria*, vol. XXXIV, fasc. 1-2, 1903.

seulement avec le nitrate d'argent et la pyridine, mais encore avec l'alcool, avec le sublimé, avec le formol, avec le liquide de Müller, c'est-à-dire avec les principaux réactifs de la technique histologique. Enfin, j'ai expérimenté l'action du nitrate et de la pyridine, non seulement sur le tissu nerveux, mais encore sur d'autres tissus de l'organisme.

Pour mes recherches, je me suis servi d'extraits obtenus de la manière suivante: des quantités pesées de tissu étaient réduites en fins fragments avec un hache-viande ordinaire, écrasées ensuite dans le mortier et diluées avec des quantités déterminées d'eau distillée. Passées avec l'aide d'une spatule à travers un fin tamis métallique, elles étaient en dernier lieu comprimées sous une presse, à travers un linge épais. Le suc ainsi recueilli dans un verre, bien mêlé, était étendu, avec un agitateur de verre, en mince couche sur le verre porte-objet et traité ultérieurement par les réactifs, suivant les cas.

Lorsque le porte-objet était préparé, on le mettait immédiatement en contact avec le liquide expérimenté, en ayant spécialement soin que l'extrait ne séchât pas ou ne diminuât pas son état de fluidité. Je décrirai séparément les résultats obtenus.

Substance nerveuse. — Comme je l'ai dit plus haut, j'ai expérimenté, sur l'extrait de substance nerveuse étendue sur le porte-objet, l'action de l'alcool, du sublimé, de la formaline, du nitrate d'argent, de la pyridine, et, sur de l'extrait digéré en Müller et également distendu, l'action du nitrate d'argent.

Pour conserver l'unité de direction dans toutes les expériences, j'ai choisi, comme matériel, l'écorce cérébrale, dépouillée, le mieux possible, de la substance blanche. Je me suis servi, dans ce but, de cerveaux de chien, de lapin, de cobaye, de bœuf, de poulet; chez ces derniers, à cause de la difficulté d'obtenir la couche corticale pure, j'ai employé la substance des hémisphères en totalité.

a) *Alcool ordinaire.* — J'ai employé de l'extrait aqueux d'écorce de bœuf, de chien, de lapin, de poulet, dans les proportions de gr. 10 de substance, 3 d'eau distillée. Sur cet extrait, j'ai fait agir de l'alcool ordinaire, en procédant de deux manières: rapidement, et pendant 12 heures.

Les résultats obtenus des différents animaux étant conformes, la description suivante peut s'appliquer à tous. Lorsqu'on verse sur la couche semi-fluide de substance étendue sur le porte-objet quelques gouttes d'alcool avec une pipette, on voit immédiatement se former un précipité blanc laiteux. Après avoir mis le porte-

objet sécher à l'air en laissant égoutter, on le colore avec des solutions de bleu de méthylène, de thionine phénique ou de polychrome de Unna; puis on le lave, on le sèche à l'air chaud, on le monte en baume; ou bien, après l'avoir lavé, on le différencie en alcool, on le lave encore et on le monte.

Au microscope, à petit grossissement, on observe déjà un précipité formé de blocs plus ou moins gros, disséminés sur toute la préparation. Parmi ces blocs, ressortent, vivement colorés, les noyaux de la névroglie qui ont échappé à la destruction et qui ont passé à travers le filtre.

Les blocs, examinés à immersion, présentent une surface finement granuleuse; sur quelques points de la préparation, ils prennent des formes allongées; s'unissant entre eux, ils circonscrivent des espaces irréguliers et décrivent une grossière structure réticulaire à trabécules épaissies.

En plongeant les porte-objet, dès qu'ils sont préparés, dans de l'alcool ordinaire, les laissant dans le bain 12-24 heures et les traitant ensuite comme les précédents, on obtient une précipitation de blocs disposés en grossières trabécules circonscrivant de petits espaces, lesquelles, examinées à fort grossissement, prennent un aspect de substance spongieuse. Les trabécules, épaisses et irrégulières, présentent une surface finement granuleuse.

b) *Sublimé.* — J'ai employé des solutions de sublimé à 5 et à 7 °/₀, obtenant des résultats identiques. Aussi bien en versant des gouttes de sublimé sur le porte-objet, dès qu'il était préparé, et en le laissant ensuite sécher, qu'en plongeant pendant 12 heures le porte-objet dans le liquide, j'ai obtenu des images se ressemblant entre elles. Lorsque les porte-objet ont été séchés à l'air, lavés à plusieurs reprises dans de l'eau et colorés avec de la toluidine, de la thionine, du polychrome, ils montrent, à l'examen microscopique, des précipités à gros blocs irréguliers de substance, uniformément disposés sur toute la préparation. Comme ceux qui sont obtenus par l'action de l'alcool, ils ont une surface granuleuse et prennent fortement la couleur.

Au bout d'un mois, cependant, on observe des décolorations en masse de la substance précipitée, les noyaux de névroglie qui y sont mêlés se montrant encore faiblement colorés.

c) *Formol.* — On fait agir rapidement ou à contact prolongé (12-24 heures) sur les préparations une solution à 10 °/₀. Séchées, lavées et colorées comme les précédentes, ces préparations montrent, elles aussi, la même précipitation de blocs irréguliers, de différente grosseur et à surface granuleuse.

d) *Liquide de Müller et nitrate d'argent.* — On mêle de l'extrait d'écorce, de la dilution habituelle 10:3, avec un volume égal de liquide de Müller et on le tient dans le thermostat à 37° pendant 10 jours. Avec un agitateur de verre, on étend le mélange sur le porte-objet et, avec une pipette, on verse dessus quelques cmc. de nitrate d'argent à 1,5 $^0/_0$. On met sécher à l'air en laissant égoutter, on lave dans l'eau, on sèche de nouveau à l'air chaud et on monte en baume. A petit grossissement, on observe, dans la préparation, une substance de couleur jaune foncé, uniformément disposée, à surface finement granuleuse, sur laquelle ressortent de petits blocs de substance colorée en marron foncé tirant sur le noir. Examinés à immersion, les blocs foncés ressortent nettement sur le fond de substance jaunâtre et sont disposés irrégulièrement comme précipité amorphe. Dans quelques préparations, cependant, à côté des blocs, on observe des fragments de substance foncée disposée de manière à prendre la forme de grosses mailles, à cloisons épaisses mal dessinées. En considérant ces préparations, l'impression de l'observateur est que la substance nerveuse imprégnée de bichromate s'est comportée, en présence du nitrate d'argent, comme un mélange dont une partie a réagi en précipitant en blocs noirâtres, tandis que l'autre est restée indifférente et a conservé la couleur jaunâtre du chrome. Les images décrites jusqu'ici peuvent être observées, avec des différences peu importantes, dans les extraits d'écorce de toutes les espèces animales qui ont servi aux différentes recherches.

e) *Nitrate d'argent.* — On étend en mince couche, sur le porte-objet, l'extrait de 20 gr. d'écorce de bœuf dilués avec cmc. 5 d'eau distillée, et l'on verse délicatement dessus, avec une pipette, de manière qu'ils s'étendent uniformément, environ 2 cmc. de $AgNO_3$ à 4 $^0/_0$. Au contact des deux solutions, il se forme bientôt un précipité blanc. On met le porte-objet égoutter, et, au bout de quelques heures, quand il est complètement séché, on le plonge dans un bain réduisant — solution à 1 $^0/_0$ d'acide pyrogallique, de pyrocatéchine, d'hydroquinone, etc., avec adjonction de quelques gouttes de formol. La préparation prend aussitôt la couleur jaune marron caractéristique; on la lave avec soin dans le bain même de l'argent réduit, on la met sécher à l'air et on la monte; ou bien on fait les passages habituels en alcools, xylol, baume.

En observant la préparation à immersion (v. fig. 1, grossissement de 600 diam.), on y voit immédiatement deux substances diversement colorées. L'une, qui sert de fond à l'autre, est jaunâtre, uniformément étendue — tantôt plus épaisse, tantôt moins — sur

toute la préparation, à surface ondulée, granuleuse sur les points d'épaississement plus grand. L'autre substance apparaît sous forme

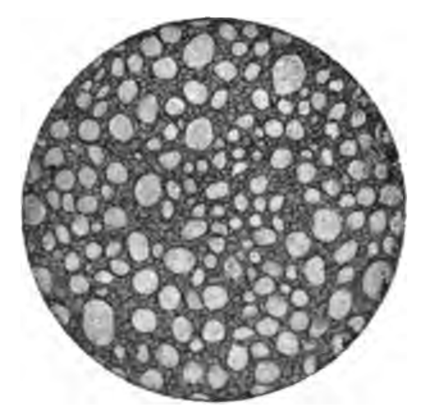


Fig. 1. — Extrait de substance nerveuse corticale de bœuf.
Précipitation avec du nitrate d'argent à 4 % (Ocul. n. 4. Ob. $^1/_{15}$, imm. C00 Diam.).

de très minces filaments brillants, colorés en marron foncé sépia, à contours bien nets et réguliers, circonscrivant des espaces plutôt circulaires et polyédriques, quelquefois allongés en losange, unis et entrecroisés entre eux de manière à décrire une structure réticulaire ininterrompue, à mailles plus ou moins étroites, étendue sur toute la préparation. Cette dernière substance semble, sur les points d'épaississement plus grand, se soulever comme en relief sur la première et dessiner, à contours bien nets, la structure particulière décrite plus haut.

C'est sur cette substance que l'argent colloïdal s'est spécialement réduit, lui conférant la coloration caractéristique; l'hypothèse se présente donc naturellement, que, dans le mélange complexe de substances contenues dans l'extrait, seule elle ait réagi électivement à l'argent et que, dans la rapide gélification, elle se soit disposée sous forme réticulaire. Les autres substances n'ont pris aucune forme spéciale et, disposées sur le porte-objet, elles présentent une masse jaunâtre sans reliefs spéciaux. Bien qu'avec une évidence de détail moindre, on obtient aussi ces images avec des solutions argentiques de concentration moindre — 1,2 % —. Le degré de concentration de l'extrait, au contraire, ne se montre pas indifférent. En effet, dans des extraits plus dilués (20 : 10), on obtint les mêmes structures réticulaires, mais à mailles plus larges et moins nettement dessinées. Des extraits de cobaye et de poulet donnent de belles préparations; celles d'extraits de chien et de

lapin sont moins belles. Les meilleures que j'ai obtenues sont celles d'extraits d'écorce de bœuf et de veau.

f) *Pyridine.* — Je décrirai largement, comme les mieux réussies, les préparations obtenues avec de la substance cérébrale (hémisphères) de poulet, dans la dilution de 10 : 3.

Après avoir étendu l'extrait sur le porte-objet, on plonge aussitôt celui-ci dans un bain de pyridine et on l'y laisse 3 jours. Après avoir lavé la préparation dans de l'eau, renouvelée plusieurs fois pendant 6-8 heures, on la passe en molybdate chlorhydrique (molybdate d'ammonium gr. 4, acide chlorhydrique gouttes 2, eau gr. 100) pendant 6-8 heures; on lave dans l'eau, on colore dans une solution de thionine 0,10 : 1000, on différencie en alcool, on lave de nouveau dans l'eau; ensuite on peut laisser sécher à l'air chaud le porte-objet mis à égoutter, ou bien en mieux fixer la couleur par un nouveau bain de molybdate (pendant 30′ environ), laver et sécher à l'air. Au lieu de la chaleur, on peut employer comme déshydratants les alcools et monter en baume, en passant par le xylol. Cependant, j'obtins toujours mes meilleurs résultats en faisant sécher longuement à l'air chaud (environ 40°) et en montant ensuite directement en baume.

Le moment essentiel de ce long procédé, c'est le bain en pyridine; c'est celle-ci, en effet, qui exerce une action précipitante spéciale sur les substances protéiques étendues sur le porte-objet, et j'ai pu m'en convaincre en colorant directement avec du polychrome ou avec de la thionine phénique les préparations retirées de la pyridine. Fondamentalement, les structures apparaissent identiques à celles qui sont obtenues par le traitement successif du molybdate; mais elles offrent moins de finesse de détail et plus de diffusion de couleur. Le molybdate, en complétant l'action de la pyridine et en préparant la structure à la coloration élective de la thionine, est donc essentiel à la bonne réussite de la préparation.

A l'examen microscopique ($^1/_{15}$ Imm., Ocul. 4, grossissement 600 Diam., fig. 2), on voit que toute la substance étendue sur le porte-objet à pris la forme de minces filaments entrecroisés entre eux dans toutes les directions et disposés de manière à former un tissu d'aspect finement réticulaire, à mailles irrégulières, très petites sur quelques points, très grandes sur d'autres. Les filaments semblent se souder ensemble sur les points nodaux du réseau, sur lequel cependant on observe de plus rares filaments à direction rectiligne, bien individualisés et ayant une extension de 100-200 μ.

Les filaments isolés, aussi bien que ceux qui prennent part à

la formation réticulaire, sont dessinés avec évidence par la teinte violette de la thionine. Quelques-uns sont très minces, au point

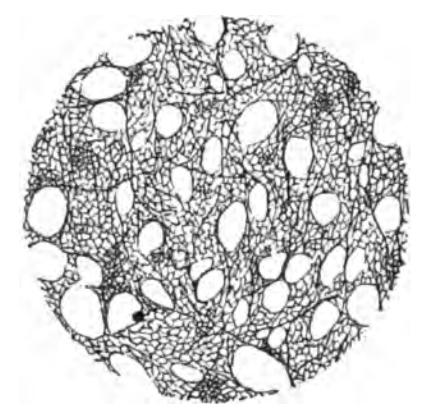


Fig. 2. — Extrait de substance nerveuse (hémisphère) de poulet. Pyridine (grossiss. comme dans la fig. précéd.).

qu'on peut les appeler fibrillaires, et ont un contour bien net et régulier; d'autres, plus épais, ont un contour moins régulier et prennent la couleur avec moins de vivacité. Entre les mailles fibrillaires, il y a quelques noyaux de névroglie et rien autre chose. Le fond de la préparation est incolore; aucune autre substance n'apparaît comprise entre les mailles du tissu réticulaire. La substance nerveuse étendue sur le porte-objet semble donc avoir réagi *in toto* à la pyridine et, sous son action continue, s'être disposée de la manière décrite.

Les données obtenues avec des extraits d'écorce de bœuf, de chien, de lapin, sont moins nettes, bien qu'intéressantes par d'autres détails. Il faut, pour ces mammifères, une immersion de 4 jours, au moins, en pyridine, pour avoir des préparations convenables, et une dilution de 3-5 cmc. d'eau pour chaque 10 gr. d'écorce.

Les précipités réticulaires se présentent avec une structure plus fine; les mailles sont très petites, mais le dessin en est moins net que chez le poulet, et comme on peut les obtenir de l'écorce de cobaye. Ce qui rend ces préparations moins schématiques, c'est la déposition, sur un grand nombre de points nodaux du réseau, d'une substance qui prend plus faiblement la couleur et rend moins nets les contours des divers filaments fibrillaires. La structure fondamentale de la préparation correspond cependant en tout à celle qui est décrite plus haut.

Et maintenant une question se présente, à savoir, si toute la substance de l'extrait a réagi à la pyridine, ou seulement une partie élective de cette substance, laquelle a entraîné, dans son mode spécial de précipitation, l'autre substance avec laquelle elle se trouvait mêlée. La seconde hypothèse me semble plus probable, à cause de l'analogie du cas présent avec ce que nous avons déjà observé dans les précipités avec le nitrate d'argent et avec le liquide Müller et le nitrate d'argent, et à cause de l'aspect de mélange entre substances plus ou moins colorées que présentent, dans quelques parties de la préparation, les formations réticulées des extraits de quelques mammifères. Quoi qu'il en soit je me permets de poser la question, ne me dissimulant pas les difficultés d'arriver à une solution quelconque.

Les deux structures obtenues avec le nitrate d'argent et avec la pyridine, en appliquant essentiellement, comme on l'a vu, les procédés techniques des méthodes histologiques de Cajal et de Donaggio, bien que non identiques dans leurs particularités, se correspondent essentiellement dans la forme générale, c'est-à-dire qu'elles représentent une formation réticulaire. Vu la constance des résultats et de leur spécificité, il m'a semblé qu'elles méritaient une attention spéciale et une étude comparative au moyen des précipitations d'autres extraits d'organes; et telle a été la raison du présent travail.

Des expériences décrites, il résulte qu'on n'obtient une formation réticulaire nette que dans la gélification de la substance corticale provoquée par le nitrate d'argent et par la pyridine, ou plutôt, pour être plus exact, je dirai que j'ai pu l'observer seulement en appliquant ces deux réactifs, tandis que, avec l'alcool, avec le sublimé, avec le formol, avec le chromate d'argent, je n'ai rien obtenu de semblable. La forme prédominante de précipitation avec ces dernières substances est en blocs, en amas plus ou moins volumineux, d'aspect granuleux; et si parfois ces blocs, en s'unissant ensemble, décrivent de grossières images réticulaires, elles ne prennent jamais l'aspect de fins filaments unis entre eux de manière à former un véritable réseau. Cet aspect peut donc être regardé comme spécifique des deux derniers procédés techniques employés.

Cela, cependant, relativement à la substance corticale des animaux expérimentés et aux méthodes que j'ai employées.

Restait à rechercher si l'on pourrait obtenir des formes sem-

blables d'extraits d'autres tissus de l'organisme, soumis aux mêmes procédés de technique; et, en même temps, il semblait intéressant d'étudier le mode de précipitation des différents tissus organiques en présence des réactifs employés, et spécialement du nitrate d'argent et de la pyridine. J'ai donc étendu mes recherches dans ce champ, en le limitant, pour le moment, aux tissus de bœuf, auxquels on doit rapporter, sauf dans des cas spéciaux, les résultats que je vais décrire.

J'ai préparé des extraits de thyréoïde, de foie, de rate, de rein, de muscles, en employant la méthode décrite plus haut, et je les ai soumis à la précipitation avec l'alcool, le sublimé, le formol, le nitrate d'argent, la pyridine, et j'ai répété les mêmes expériences sur l'albumine d'œuf.

Je dirai immédiatement que, avec les trois premiers fixatifs, alcool, formol, sublimé, on obtient, aussi bien dans l'albumine d'œufs que dans les autres extraits, des précipitations informes de substance, à blocs de différentes dimensions.

Les diverses préparations se différencient peu entre elles; dans l'albumine pure, on observe seulement une structure alvéolaire irrégulière, déjà remarquée par Hardy, de sorte que je trouve inutile d'en faire une description détaillée.

Chaque tissu, au contraire, en réagissant, respectivement, au nitrate d'argent et à la pyridine, présente des images constantes, que l'on peut regarder, je crois, comme spécifiques. La constance de ces images est liée, ici encore, au degré de dilution du mélange colloïdal dans l'eau; il faut donc évaluer opportunément la quantité de tissu et d'eau que l'on emploie pour préparer l'extrait.

Je décrirai les différents résultats:

Muscle, gr. 25 de substance, cmc. 20 d'eau.

a) *Avec du nitrate d'argent* à 4 $^0/_0$, versé goutte à goutte sur le porte-objet, et réduction successive, etc.: à petit grossissement, comme dans la fig. 3, on observe des stries de couleur noir sépia, courant en direction parallèle et reliées entre elles par d'autres stries obliques transversales; ces stries semblent en relief sur la substance jaunâtre non-différenciée qui forme le fond dans la préparation.

De l'extrait plus concentré — gr. 20 + cmc. 8 d'eau — donne des images plus détaillées. Les stries noires ressortent toujours, en manière de crêtes, sur le fond jaunâtre de la préparation; mais, de plus, apparaissent entre elles d'innombrables filaments noirs, très minces, courant parallèlement en faisceaux, en partie croisés entre eux à angles aigus. Dans les parties plus épaisses de la

préparation, on observe parfois, superposée à la structure décrite, une autre structure, qui semble tout à fait indépendante de la



Fig. 3. — Extrait de muscle de bœuf; $AgNO_3$ à 4 °/₀ (Petit grossissement).

première, c'est-à-dire qu'on voit de grossières trabécules arciformes, unies entre elles par leurs extrémités amincies et dessinant une structure irrégulière en réseau.

Une caractéristique des préparations de muscle traité par le nitrate d'argent, c'est que, laissées sécher à l'air, elles noircissent spontanément au bout de 1-2 heures, ce qui démontre que l'argent colloïdal a rencontré, sur les points où il a réagi, une substance réduisante.

b) *Avec de la pyridine.* De l'extrait concentré (20 : 8) est laissé dans un bain de pyridine pendant 3 jours, puis traité comme d'ordinaire.

A l'examen microscopique, on voit des raies et des cloisons parallèles, unies par des traits obliques, bien colorées par la thionine; la substance interposée a l'aspect d'un précipité floconneux, amorphe. Sur les points plus épais, on voit, ici encore, les trabécules arciformes, disposées en grossier réseau, décrites dans les préparations au nitrate.

Comme on le voit, les deux données correspondent assez bien; mais, dans les préparations à la pyridine, je n'ai pu observer les minces faisceaux de filaments fibrillaires que l'on voit dans les préparations au nitrate d'extraits concentrés.

Thyréoïde. — Je me suis servi de thyréoïde de bœuf et de thyréoïde de poulet, obtenant des résultats identiques.

a) *Nitrate d'argent* à 2 %. Thyréoïde gr. 20, eau cmc. 10. Sur le fond jaunâtre de la préparation ressortent de minces filaments à lignes ondulées, courant parallèlement et s'entrecroisant à angles aigus.

Des extraits plus concentrés — gr. 20, eau cmc. 5 — ne laissent plus voir la structure décrite; la substance précipite en masses jaunâtres uniformes. Ce dernier aspect correspond à celui de la substance colloïde contenue dans les canalicules de thyréoïdes de poulet traitées *in toto* par la méthode de Cajal, et sectionnées.

b) *Pyridine.* Avec la première concentration aussi bien qu'avec la seconde, on obtient, avec la pyridine (immersion 2-4 jours), une précipitation uniforme en bloc, s'étendant à toute la préparation. On constate une image identique dans le contenu des canalicules de thyréoïdes traitées par la méthode Donaggio, sectionnées et colorées.

Foie. — a) *Nitrate d'argent* à 4 %; gr. 20 de substance avec cmc. 10 d'eau; on a un précipité en blocs irréguliers, de formes et de dimensions diverses, à surface granuleuse, comme on le voit dans la fig. 4 (objectif 9 +). Entre les blocs colorés en noir sépia,

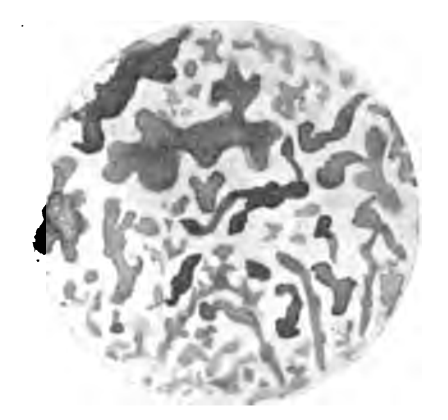


Fig. 4. — Extrait de foie de bœuf: $AgNO_3$ à 4 % (Ocul. n. 3, Ob. 9 +).

on voit un fond jaunâtre uniforme. A concentrations plus grandes on peut aussi observer des striations parallèles, en relief sur le fond.

b) *Pyridine.* Des préparations faites avec de l'extrait plutôt concentré (20 : 8) et restées 3-4 jours dans le bain de pyridine, examinées à immersion, montrent de nombreux filaments parallèles fortement colorés, comme s'ils étaient en relief; entre ces

filaments s'étend une substance de structure alvéolaire, amorphe ou finement granuleuse sur un grand nombre de points, colorée en violet pâle. Dans toutes les préparations de foie, il y a de nombreux noyaux des cellules hépatiques, passés intacts à travers les filtres.

Rate. — a) *Nitrate d'argent* à 4 %; gr. 20 de tissu, cmc. 10 d'eau. A petit grossissement (fig. 5), on observe un précipité à épaisses trabécules longitudinales et diagonales entrecroisées à angles aigus et formant une structure grossièrement réticulaire.



Fig. 5. — Extrait de rate de bœuf; $AgNO_3$ à 4 % (Petit grossissement).

Sur quelques points, on a des précipités en masses irrégulières; les masses aussi bien que les trabécules ont une surface granuleuse et sont colorées en marron foncé; entre elles il existe une substance de fond jaunâtre amorphe. A concentrations plus grandes, on a la même structure.

b) *Pyridine.* Bain de 4 jours. On observe une structure correspondant à celle qui a été décrite dans les préparations au nitrate. Les trabécules et les gros filaments longitudinaux, diversement unis entre eux, ressortent sur le fond presque incolore de la préparation, formé de substance amorphe.

Ovoalbumine. — De l'albumine d'œuf naturelle, étendue sur le porte-objet, est traitée:

a) par le *nitrate d'argent* à 1 %, versé à gouttes sur un bord du porte-objet et étendu uniformément sur celui-ci. Il se forme un précipité, qui, examiné au microscope, à petit grossissement (fig. 6), se montre sillonné par de nombreuses stries et par des

filaments à cours parallèle, bien dessinés sur le fond jaunâtre, par leur couleur noir sépia, et entrecroisés entre eux par des angles aigus, ou par des filaments à cours diagonal.

Avec des solutions plus concentrées de $AgNO_3$, par exemple à 4 %, on a les mêmes images, mais compliquées de très minces filaments parallèles et courant en faisceau, situés entre les stries sus-décrites, ressortant nettement, comme s'ils étaient en relief.



Fig. 6. — Albumine d'œuf; $AgNO_3$ à 4 % (Petit grossissement).

b) avec la *pyridine* (bain de 3-4 jours), on a la même image que la dernière décrite; entre des stries plus grossières et émergentes, on voit de très minces filaments fibrillaires, à contour très net, semblables à une chevelure onduleuse de belle coloration violette.

D'après la description donnée, les structures de précipitation des extraits de divers tissus de l'organisme, obtenues avec le nitrate d'argent et avec la pyridine, sont caractéristiques et spécifiques de chaque tissu. Bien que variant dans de certaines limites, suivant le degré de dilution de l'extrait, elles nous permettent de reconnaître, au moyen de leurs caractères particuliers, l'organe dont elles proviennent. En outre, un fait notable, c'est que les structures obtenues avec le nitrate d'argent présentent — dans la grande majorité des cas — une ressemblance essentielle avec celles qui sont obtenues avec la pyridine. L'hypothèse semble donc fondée, que, dans les différents mélanges colloïdaux, une ou plusieurs substances réagissent électivement aux deux réactifs et passent à l'état de gels en prenant des formes semblables. Cette hypothèse

s'était déjà présentée pour les précipitations de la substance nerveuse par le chromate d'argent, le nitrate et la pyridine; dans les préparations d'extraits d'autres organes, où il y a toujours une substance amorphe qui sert de fond à celle qui a réagi et qui a pris la coloration élective, elle semble trouver une nouvelle confirmation.

On pourrait peut-être objecter que les structures décrites, au lieu de dépendre d'une précipitation élective d'une substance colloïdale, déterminée par les réactifs, sont plutôt dues au fait que l'extrait étendu sur le porte-objet se trouvant en contact avec un mauvais dissolvant, il précipite et prend causalement tantôt une configuration, tantôt l'autre.

Mais, avec cette dernière hypothèse, on comprendrait mal la disposition des particules précipitantes en structures qui, lorsque les conditions de l'expérience sont maintenues constantes, se reproduisent constamment avec des caractères identiques.

Quoi qu'il en soit, il fallait trouver un milieu qui, directement ou indirectement, assurât que les structures de gélification décrites étaient l'effet de l'action des liquides employés sur des colloïdes qui réagissaient électivement à ces liquides. Ce milieu, que me conseilla le Prof. Sabbatani, me fut offert par la gélatine. Comme on le sait, elle ne donne, avec le nitrate d'argent, aucun précipité. En mêlant intimement avec de la gélatine les particules colloïdales d'un extrait quelconque d'organe, ou d'ovo-albumine, elles arriveraient à se trouver dans un milieu qui en empêcherait tout mouvement et, par conséquent, la disposition en cette manière donnée, en cette structure particulière qui leur est propre.

L'expérience a pleinement correspondu aux considérations théoriques. De l'albumine d'œuf — que nous avons vue donner des précipités nets en faisceaux de filaments fibrillaires avec le nitrate d'argent à 4 °/₀ — mêlée en parties égales avec de la gélatine et traitée par un procédé identique, ne présente plus de trace de structure. La préparation se montre uniformément jaunâtre, signe que les différentes particules ont réagi sans se déplacer de la position occupée dans le mélange (1). En répétant l'expérience avec des extraits de tissus, d'écorce, de foie, de rate, etc., les résultats se sont montrés identiques: aucune structure ne s'est plus présentée; et corrélativement identiques les résultats avec la pyridine: coloration violette diffuse (comme dans les préparations d'extraits de thyréoïde), aucune structure particulière. Ces expériences démontrent,

(1) Des préparations de gélatine pure, traitées par le nitrate, restent incolores.

à notre avis, que les structures de précipitation décrites ne sont pas causales et ne préexistent pas dans la mince lamelle de substance étendue sur le porte-objet, mais qu'elles se forment *in situ* à mesure que les liquides expérimentés agissent sur cette substance.

Ce sont, par conséquent, des structures de gélification de colloïdes. Nous avons vu, dans la première partie de ce travail, que ces structures peuvent être très variées dans les colloïdes organiques et inorganiques, et qu'un grand nombre d'entre elles correspondent à la forme réticulaire. Il n'est donc pas étonnant que j'aie rencontré, moi aussi, cette forme parmi les plus nettes structures de précipitation que m'ont présentées les différents extraits de tissus. *Seule la substance corticale m'a présenté de véritables images réticulaires, c'est-à-dire des réseaux formés de minces filaments fibrillaires, et alors seulement qu'elle fut précipitée avec le nitrate d'argent ou avec la pyridine.* Des autres tissus, j'ai obtenu d'autres images, caractéristiques elles aussi, mais jamais si nettes; l'ovo-albumine seule, dans ses filaments fibrillaires, prend des finesses de détail comparables à celles de la substance nerveuse; mais la structure est toute différente.

L'action des différents liquides expérimentés sur les divers extraits a été, tantôt totale, c'est-à-dire sur toute la masse, — comme avec l'alcool, avec le sublimé, avec le formol, — tantôt élective sur des parties déterminées de la substance, comme avec le chromate d'argent, avec le nitrate d'argent, avec la pyridine. Quel est, dans ce dernier cas, le colloïde qui a réagi en précipitant sur cette forme déterminée? Il est impossible, pour le moment, de donner une réponse satisfaisante. Dans le cas du tissu nerveux — qui nous intéresse davantage — on pourra tout au plus supposer que le précipité noir obtenu avec la réaction du chromate d'argent est principalement donné par la substance contenue dans les cellules nerveuses et leurs prolongements et dans les cellules de névroglie, par analogie à ce qui a lieu dans la méthode de Golgi, éminemment élective de ces éléments.

Peut-on répéter le même raisonnement pour les structures réticulaires données par le nitrate d'argent et par la pyridine? Nous ne possédons pas encore de données suffisantes pour l'affirmer, tout en sachant quelle affinité ont ces substances avec les contenus cellulaires; pour arriver à résoudre directement le problème, il faudrait pouvoir faire des extraits purs de cellules nerveuses et des extraits de tout le reste du tissu; mais ces conditions d'expérience semblent irréalisables. Quoi qu'il en soit, les voies de la recherche, dans ce champ encore peu exploré, sont infinies

et quelqu'une d'entre elles pourra peut-être conduire à bon port. Il me suffit d'avoir mis en évidence le mode spécifique de gélification de ce mélange complexe de colloïdes qu'est un extrait de tissu, dans des conditions déterminées d'expérimentation. Toute hypothèse sur les phénomènes observés serait hasardée pour le moment.

Comment se modifie le sérum de sang à la suite d'une intervention opératoire (1).

Recherches expérimentales du Dr **G. BOLOGNESI**, Assistant.

(Clinique chirurgicale opératoire de l'Université de Modène).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Des recherches sur les modifications que subit le sang à la suite d'actes opératoires ayant été entreprises dans la Clinique chirurgicale de Modène, et, d'autre part, ayant constaté, l'année dernière, dans des expériences sur des animaux, une modification des substances protéiques du sérum de sang dans les infections par les pyogènes communs, j'ai cru intéressant de rechercher si un simple acte opératoire, exécuté avec une asepsie scrupuleuse (et, par conséquent, sans intervention de germes) et sans recourir à aucune narcose, parvenait à déterminer une modification appréciable dans la crase sanguine.

Les résultats des expériences instituées dans ce but ont tous démontré, avec la plus grande évidence, l'exactitude de cette supposition.

En effet, en pratiquant, sur des lapins, différents actes opératoires (néphrotomie et néphrectomie, hépatotomie, splénectomie,

(1) *Zentralblatt für Chirurgie*, 1908, p. 1457-1459.

laparotomie avec enfoncement, dans la cavité péritonéale, de lambeaux obtenus des parois abdominales et unies à celles-ci, transplantation d'organes, etc.), en traitant le sérum obtenu du sang de l'animal à divers intervalles de temps après l'opération (de 3 à 8 jours) par une solution aqueuse d'acide salicylique à 1,20 $^{0}/_{00}$ dans les proportions de 10:50 et en contrôlant chaque fois ce sérum avec du sérum pris d'un lapin normal (de poids égal et tenu dans les mêmes conditions de vie et de milieu) et également traité, on eut constamment une augmentation de précipité (globulines?) qui se forme avec ce réactif. Cette augmentation était moins accentuée dans les recherches exécutées à un intervalle de temps plus grand après l'acte opératoire, et, dans les observations faites après des périodes de temps égales, elle se montrait plus grande dans les quelques cas où la guérison de la blessure opératoire eut lieu par seconde intention.

Il est inutile de rien ajouter pour démontrer l'importance de ces résultats. Je rappellerai seulement que l'augmentation observée après la chloro-narcose (1) dans le pouvoir opsonique du sang — pouvoir qui représente, comme on le sait, une défense de l'organisme envers les microorganismes, en ce qu'il favorise la phagocytose leucocytaire — fait défaut à la suite d'un acte opératoire simple (exécuté aseptiquement et sans narcose), là où, précisément, les résultats actuels montrent une augmentation de substances précipitables par l'acide salicylique. On doit également faire observer que, dans les cas à cours post-opératoire microbique, dans lesquels, chez l'homme, même à la suite de la narcose chloroformique, l'élévation de l'indice opsonique ferait défaut, le précipité susdit fut constamment plus abondant.

Des recherches ultérieures pourront établir si cela a lieu constamment aussi chez l'homme et quelle est la véritable nature de ce précipité.

(1) G. Bolognesi et A. Zancani, *L'indice opsonico nella cloronarcosi* (*La Clinica chirurgica*, 1908).



Sur une fine particularité de structure des épithéliums des canalicules rénaux (1)

par **E. BRUGNATELLI**, Élève interne.

(Laboratoire de Pathologie générale et d'Histologie de l'Université de Pavie).

(Avec une planche)

L'électivité marquée, que la nouvelle méthode d'imprégnation métallique, proposée par le Prof. Golgi (2), a pour l'appareil réticulaire interne des cellules nerveuses, m'a suggéré l'idée d'appliquer aussi cette méthode au rein, dans le but de rechercher si une particularité anatomique analogue pouvait être constatée également dans les épithéliums rénaux. Et la possibilité du succès ressortait pour moi de raisons d'analogie avec la plus grande partie des éléments, dans lesquels — indépendamment de leur nature, de leur structure et de leur fonction — on avait déjà démontré, également avec la méthode de la réaction noire opportunément modifiée, la présence d'un appareil réticulaire interne; et qu'il me suffise de rappeler, outre les cellules nerveuses (Golgi) (3), les fibres musculaires (Veratti) (4), les cellules cartilagineuses (Pensa) (5), et, parmi les épithéliums glandulaires, celui des capsules surrénales (Pensa) (6), celui du pancréas, de la thyréoïde, de l'épididyme (Negri) (7).

Or, dans les épithéliums rénaux également, au moyen de la nouvelle méthode de l'acide arsénieux, d'une électivité exquise, je suis parvenu à mettre en évidence un appareil réticulaire endocellulaire.

---

(1) *Bollettino della Soc. Med.-Chir. di Pavia*, 22 maggio 1908.
(2) Golgi, *Bollettino della Soc. Med.-Chir. di Pavia*, 1908.
(3) Id., *Id.*, 1898, n. 1; 1899, n. 2.
(4) Veratti, *Memorie dell'Istituto Lombardo*, vol. XIX, fasc. 6.
(5) Pensa, *Bollett. della Soc. Med.-Chir. di Pavia*, 1899-1901.
(6) Id., *Id.*
(7) Negri, *Id.*, 1900, n. 1.

L'animal qui se prête le mieux à cette recherche est le cobaye, et j'ajoute, comme particularité de technique, qu'une courte immersion (deux ou trois heures ou plus, à la température de 30° environ) dans le premier liquide (acide arsénieux, formaline, alcool) favorise la recherche. Je dis cela parce que, en faisant un examen méthodique des pièces qui ont subi, pendant une durée diverse de temps, le premier bain, on observe une notable différence de netteté et de diffusion dans la réaction, entre les uns et les autres. Il semble presque qu'elle disparaisse dans quelques parties, et que dans d'autres elle se fasse plus grossière dans le court intervalle de quelques minutes. J'ajoute encore que le matériel doit être recueilli très frais, car, en attendant seulement le temps suffisant pour que l'animal tué se refroidisse, on assiste à des phénomènes de rupture et presque de désagrégation de l'appareil réticulaire.

Son mode de se présenter dans les cellules des tubuli, rappelle parfaitement celui qui a été décrit dans les autres cellules épithéliales, spécialement pour ce qui regarde la localisation; il est placé presque constamment entre le noyau et la lumière du canalicule, mais, quelquefois, il peut entourer complètement le noyau, naturellement dans les cellules (ce sont spécialement les épithéliums des canalicules droits) dans lesquelles l'appareil réticulaire se présente plus développé et plus complexe.

Je dois ajouter que l'on ne rencontre pas le même développement de l'appareil réticulaire dans les cellules épithéliales de toutes les différentes portions dont se compose le canalicule rénal: en effet, tandis que, dans les canalicules droits, malgré l'épaisseur cellulaire plus limitée, il atteint une grande netteté et une notable richesse de filaments, dans les canalicules contournés, au contraire, il se présente petit, très simple, presque à l'état d'ébauche; il semble que la structure plus compliquée (granules, striations de Heidenhein, etc.) nuisent à la claire évidence de l'appareil réticulaire.

Enfin, dans les glomérules, entre les anses vasculaires, on observe, imprégné par le sel métallique, un appareil réticulaire réduit aux moindres termes, tant est grand le degré de simplification où il se présente — quelquefois un simple nœud, d'autres fois un filament, pliés en forme de huit et toujours disposés autour des noyaux.

A l'observation des préparations, on a l'impression que le siège de l'appareil réticulaire se trouve dans les éléments du tissu situé entre les anses du glomérule. Ce tissu représente précisément la partie du glumérule d'origine épithéliale; déjà dans les premières

phases du développement du canalicule, il se met en contact avec les anses qui constituent la première ébauche du caractéristique appareil vasculaire du glomérule, et son développement successif est parallèle à celui de ce dernier. A ces éléments, qui remplissent tout espace compris entre les différentes anses vasculaires, beaucoup donnent le nom de portion viscérale de la capsule de Bowmann.

Je croirais dépasser le but que je me suis proposé dans cette brève note (qui ne veut avoir que le caractère d'une simple observation histologique) en parlant de la fonction hypothétique de cet appareil réticulaire endocellulaire; je me borne seulement à observer, dans mon cas spécial, que, tout en ayant vu de nombreuses préparations, il ne m'est jamais arrivé d'observer, même dans les cellules rénales, que les réseaux aient quelque communication extracellulaire, ni du côté de la lumière du canalicule, ni du côté de la base cellulaire. Enfin il sera intéressant d'étudier la manière de se comporter de l'appareil réticulaire dans les états pathologiques du rein, et par rapport à la fine particularité de structure des épithéliums rénaux (corps en brosse, stries de Heidenhein, etc.) en cherchant de superposer, à l'imprégnation métallique, d'autres méthodes spéciales de technique; et je me réserve de continuer mes recherches dans ce sens.

EXPLICATION DES FIGURES.

Fig. 1. — Coupe transversale du canalicule droit. Obj. $^1/_{15}$. Im. hom. Koristka. Oc. 8 comp. La figure a été réduite de $^1/_4$.

» *2.* — Coupe oblique du canalicule droit. Obj. $^1/_{15}$. Im. hom. Oc. 8 comp. La figure a été réduite de $^1/_4$.

» *3.* — Coupe transversale du canalicule contourné. Obj. $^1/_{15}$. Im. hom. Oc. 8 comp. La figure a été réduite de $^1/_4$.

» *4.* — Coupe de glomérule. Im. 2 hom. ap. Zeiss. Oc. 6 comp.

Action de la digitale sur la musculature du squelette (digitaline Merck, digalèn Cloetta, glycérine) (1).

par le Dr G. PICCININI, Assistant.

(Institut pharmacologique de l'Université de Bologne).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

(Avec une planche).

Index analytique.

Préliminaires. — PREMIÈRE PARTIE: *Expériences sur les grenouilles.* — 1. Généralités. — 2. Troubles de la motilité. — 3. Examen de la contractilité musculaire. — 4. Siège d'action. — 5. La courbe automatique de la fatigue musculaire: *a-b*) généralités; *c*) gastrocnémiens détachés de la grenouille digitalinisée; *d*) gastrocnémiens détachés de la grenouille digitalinisée et curarisée; *e*) gastrocnémiens unis à la grenouille; *f*) gastrocnémiens digitalinisés par immersion. — 6. La secousse musculaire. — 7. Expériences avec le Digalèn (*a*), avec la glycérine (*b*), avec l'alcool (*c*). — SECONDE PARTIE: *Expériences sur les rats et sur les cobayes.* — *A*. Sur les souris blanches: 1. Examen de la motilité et de la contractilité musculaire. — 2. La courbe automatique de la fatigue. — 3. La secousse musculaire. — *B*. Sur les cobayes: 1. Motilité et contractilité musculaire. — 2. La courbe de la fatigue et la secousse musculaire. — TROISIÈME PARTIE: 1-2. *Expériences sur les lapins et sur les chiens.* — 3. *La motilité chez l'homme.* — QUATRIÈME PARTIE: *La littérature de la pharmaco-dynamique de la digitale, de 1883 à 1908.*

Préliminaires. — Je présente ce très court résumé dans l'ordre indiqué par l'index analytique, qui montre le développement du travail tel qu'on peut le lire dans le texte original.

Les expériences ont été faites sur la *rana esculenta,* sur le cobaye, sur le rat, sur le lapin et sur le chien; elles sont divisées en deux parties. Dans la première, j'ai étudié, au moyen de l'examen objectif, les troubles de la motilité présentés par les animaux

(1) Bologna, Stabilimento Poligrafico Emiliano, 1908, in 8°, 1-96 (chez l'Auteur).

soumis à l'action de la digitale; dans la seconde, j'ai enregistré, avec des méthodes graphiques, les variations de la contraction musculaire, en me servant des gastrocnémiens. Parmi les préparations pharmaceutiques, j'ai choisi le *digitalinum pur. pulv. germanicum Merck*, facilement soluble dans l'eau, de composition toujours égale, avec activité uniformément marquée, et employé par un grand nombre d'expérimentateurs. J'ai fait aussi des expériences avec d'autres préparations, obtenant des résultats inattendus, dont je parlerai plus loin.

PREMIÈRE PARTIE.

Expériences sur les grenouilles.

Troubles de la motilité. — 1 millig. de digitaline produit des phénomènes d'empoisonnement clairs et réguliers, et j'ai considéré cette dose comme point de départ pour les recherches nosographiques avec des doses plus fortes, jusqu'à mg. 5, et plus faibles, jusqu'à mg. 0,05. On les injectait, aux grenouilles plus petites, avec cm^3 1 de solution de NaCl (gr. 0,64 °/₀); aux plus grosses, avec cm^3 2. En même temps on injectait, à d'autres grenouilles, la solution physiologique, dans la quantité respective, sur le même point, pour avoir ainsi des contrôles plus fidèles. Or, toutes les doses — de mg. 5 à mg. 0,5, qui est la dose *minimum* mortelle, c'est-à-dire qui produit l'arrêt définitif du cœur, et à mg. 0,3, qui ne tue pas — ont chaque fois donné origine à un tableau phénoménologique toujours égal relativement *à la qualité* des symptômes, relativement, par conséquent, à la condition la plus importante; variable, au contraire, on le comprend, comme quantité et comme durée.

Les expériences nous autorisent à affirmer que, chez la *rana esculenta, la digitale, à quelque dose que ce soit, produit une action déprimante sur la motilité, volontaire et réflexe.* En effet, elle rend les grenouilles d'abord faibles, puis parétiques, enfin tout à fait paralytiques, avant encore que le cœur soit définitivement arrêté. Celui-ci même, bien que lent et désordonné, lance de temps en temps du sang dans le torrent circulatoire et continue à battre pendant plusieurs heures après la disparition de la motilité. De plus, les petites doses (mgr. 0,3), qui ne donnent pas une succession tumultueuse de symptômes, démontrent que *la paralysie motrice survient et se maintient quand le cœur est simplement lent, sans indice de péristaltisme.*

Cette conclusion est contraire à ce qu'on lit dans les traités de pharmacologie et dans les mémoires spéciaux. On n'y reproduit pas des observations personnelles, mais tous les auteurs répètent, toujours et souvent avec exagération, le fait énoncé par Vulpian (1) en 1875, dans une de ses leçons, dans les termes suivants: "... au moment où le cœur est arrêté, la grenouille n'a, d'ordinaire, encore presque rien perdu de la vivacité et de l'énergie de ses mouvements. Si on la laisse libre, elle saute avec vigueur, bien que son cœur ne batte plus „. Que dire de cela alors?

Voici. Comme, dans ces *Leçons,* aucune expérience n'est reproduite, je pense que Vulpian voulait exposer, dans cette leçon, ce qu'il avait vu et écrit vingt ans auparavant sur l'action de la digitale chez les grenouilles, car, depuis lors, il n'écrivit plus rien à ce sujet. Chez des grenouilles " émaciées et captives depuis longtemps „, aussi bien que chez des grenouilles " vigoureuses et capturées fraîchement „, il avait vu alors ce qui suit:

" La grenouille est moins vive..... elle s'affaiblit ensuite rapidement et meurt..... l'irritabilité des muscles des membres a subi une diminution considérable, et, une heure ou une heure et demie après le commencement de l'expérience, il n'est pas rare de trouver cette irritabilité éteinte dans toutes les parties du corps, si ce n'est dans le cœur, qui continue encore à battre pendant plus d'une heure après la mort. Mais les battements se font par séries de cinq à dix mouvements très lents..... „ (2).

Par conséquent, la vérité se retrouve de mon côté, et j'explique la contradiction de Vulpian en accusant sa mémoire, et en supposant que, dans sa leçon, il voulait rappeler cet autre fait, écrit également vingt ans auparavant, dans les termes suivants: " Si on regarde l'animal par sa face ventrale, on n'aperçoit déjà presque plus les battements cardiaques, qui, auparavant, soulevaient énergiquement toute la région précordiale. On attend encore quelques minutes, et ces battements cessent complètement d'être visibles. La grenouille n'a pourtant alors qu'un affaiblissement très peu prononcé, car elle fuit la main qui veut la prendre, saute avec agilité et contracte violemment ses membres postérieurs lorsqu'on la saisit; la sensibilité est intacte (3) „. Moi aussi, avant même d'avoir lu ces recherches, j'observais le

---

(1) A. Vulpian, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur* (p. 697), Paris, 1875, O. Doin.

(2) A. Vulpian, *De l'action de la digitaline sur les batraciens* (*Comp. Rend.* et *Mém. Soc. Biol.*, 1855, p. 67 et 72).

(3) Id., *Ibid.*, p. 68 et 70.

cœur sans le mettre à découvert. En maniant la grenouille, on voit facilement le phénomène, dans lequel, cependant, l'arrêt du cœur est en relation avec le moyen de recherche.

Je rappelle enfin que Prévost (1) a vu, " avec des doses qui " s'approchent de la dose toxique (mgr. 2-3 de digitaline Homolle- " Quevenne), une paralysie plus accentuée des muscles et des nerfs " qui précède la paralysie du cœur ". A ce propos, Prévost ne rappelle pas Koppe (2), lequel écrit, au contraire, que, chez la *rana temporaria*, la digitoxine, à la dose de mg. 1-3, produit une paralysie des muscles en même temps que les troubles cardiaques. Quoi qu'il en soit, cependant, les deux observations confirment ma conclusion. Presque tous les auteurs passent sous silence ces phénomènes, certainement notables, de dépression motrice durant l'action digitalique.

Enfin j'ai besoin de rappeler de quelles expériences Cadiat (3) tirait sa conclusion, sur laquelle se sont appuyés plusieurs auteurs pour insister sur la proposition incomplète de Vulpian. " La di- " gitaline, écrit-il, n'a pas d'action sur les centres nerveux, ni sur " les nerfs périphériques, ni sur les muscles ". Quelles sont les expériences? Les voici. Deux squales *(Scyllium canicula)*, l'un avec un pneumogastrique sectionné et l'autre avec le bulbe sectionné, tous deux avec le cœur à découvert et arrêté en forte systole, après que " ... quelques gouttes d'une solution de digitaline sont versées sur le cœur ", plongés dans l'eau, accomplissent " ... pendant plus d'une demi-heure, des mouvements natatoires ". Quel aura été le sort de ces gouttes de digitaline? Et comment le cœur s'est-il comporté pendant cette demi-heure? Un troisième squale, également avec le cœur découvert et arrêté à la suite d'une forte injection sous-cutanée de digitaline, mis dans l'eau, " traverse, " du premier coup, un bassin de 2-3 mètres de long ". Mes grenouilles également, avec le cœur péristaltique, nageaient un peu, étant toutefois parétiques!

Variations de la contractilité musculaire. — Je faisais cet

(1) L. Prévost, *Essais pharmacologiques sur quelques préparations de la Pharmacopée helvétique* (*Rev. Médicale Suisse Romande*, 1893, XIII, 505-539).

(2) R. Koppe, *Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitoxins, Digitalins und Digitaleins* (*Schmiedeberg's Arch. exp. Path. und Pharmak.*, 1875, III, 274-301).

(3) Cadiat, *Sur l'influence du pneumogastrique et de l'action de la digitaline sur les mouvements du cœur chez les Squales* (*Comp. Rend. Acad. Science*, 1879, LXXXVIII, 1136-1138).



examen lorsque, chez la grenouille, toute motilité volontaire et réflexe était éteinte, et j'appliquais, sur les extrémités des gastrocnémiens et d'autres muscles, les électrodes du courant induit d'un chariot ordinaire de Du Bois-Reymond, animé par une pile Grenet de $^1/_2$ litre.

J'ai trouvé que, chez la *rana esculenta* déjà entièrement paralysée par la digitale, les muscles n'ont pas perdu leur contractilité, car celle-ci se manifeste vivement au stimulus électrique direct. Mais elle se maintient telle pendant peu de temps, et elle va en disparaissant rapidement, pour cesser entièrement dans l'intervalle de quatre heures à partir du commencement de l'abolition de la motilité, volontaire et réflexe, même pour de petites doses de digitaline. *Et elle disparaît toujours avant l'arrêt définitif du cœur.*

Schmiedeberg (1) écrit que les phénomènes de dépression motrice perdent leur importance, parce qu'ils se présentent pendant ou après l'arrêt du cœur; on doit donc les considérer comme secondaires aux troubles de la circulation.

Pour résoudre la question, j'ai étudié la manière dont se comporte la disparition de la motilité, puis de la contractilité, chez des grenouilles qui moururent par arrêt mécanique de la circulation. J'ai vu alors que, chez celles-ci, la contractilité persiste beaucoup plus longtemps. *Il est donc permis d'affirmer que, chez les grenouilles digitalinisées, la rapide disparition de la contractilité est due, en bonne partie, à l'action propre, directe, de la digitaline sur le muscle, et, en petite partie, à l'action indirecte de la substance sur le cœur, c'est-à-dire que cette petite partie est secondaire au ralentissement de la circulation.* Vulpian, lui aussi, arrive à cette conclusion, qui est répétée par Gourvat (2), lequel vit les muscles des membres inférieurs se contracter " bien plus longtemps ", chez une grenouille à laquelle il avait sectionné les gros vaisseaux, que les mêmes muscles chez une grenouille empoisonnée.

Quant à la disparition plus rapide de la contractilité des membres supérieurs, comparativement aux gastrocnémiens, je fais observer que, dans les périodes aiguës de l'empoisonnement, les grenouilles perdent la motilité, d'abord dans les membres supérieurs, et plus tard dans les membres inférieurs. Le premier fait pourrait être

(1) O. Schmiedeberg, *Beiträge zur Kenntniss der pharmakologischen Gruppe des Digitalins* (*Schmiedeberg's Arch.*, 1883, XIII, 149-187).

(2) Gourvat, *Expériences sur l'action physiologique de la digitale et de la digitaline sur les tissus et fonctions de l'économie* (*Gaz. Médicale*, Paris, 1871, XLII, 270 et suiv., publié en onze fois).



la continuation du second, et, au lieu de l'attribuer à une distribution inégale du poison, je le mettrais plutôt en rapport avec le phénomène déjà connu et normal, que quelques muscles, après la mort, conservent la contractilité plus longtemps que d'autres. Parmi ces muscles se trouvent précisément le gastrocnémien et le couturier (1).

Siège d'action. — Les considérations exposées jusqu'ici demandaient à être mieux mises en lumière; c'est ce qui résulta des trois séries d'expériences suivantes. — Chez les grenouilles préparées à la C. Bernard, ***la digitale déprime l'excitabilité, d'abord dans les nerfs, et beaucoup plus tard dans les muscles.*** Sur des préparations musculaires, autrement dites galvanoscopiques, ***la digitale déprime l'excitabilité des organes nerveux périphériques moteurs, ensuite elle l'abolit rapidement.*** Dans un second temps, elle déprime, puis abolit l'excitabilité et la conductibilité des nerfs, mais plus lentement, parce que ceux-ci étant également sous l'action de la substance, ils répondent pendant plus longtemps aux stimulations. Cette succession semble une règle générale. En effet, Lauder-Brunton écrit: " règle générale, les poisons affectent plus les extrémités nerveuses ou les plaques terminales des nerfs que les troncs nerveux eux-mêmes „ (2).

On pourrait encore croire que ***cette action déprimante et paralysante*** s'exerçât aussi ***sur les organes nerveux périphériques de sens,*** car Korizki et Delhaye (3) ont démontré l'action anesthésique locale de la digitaline et des substances analogues: strophantine, convallamarine, elléboréine, adonidine. Des solutions de 1 %, 1 ‰, injectées sous la peau, produisent en 5'-10'-30' une insensibilité complète de la partie chez les grenouilles, chez les lapins et chez les chiens. Appliquées sur les nerfs, elles en diminuent rapidement l'excitabilité, puis la conductibilité, et celle-ci disparaît avant celle-là. Ces auteurs ne mentionnent pas ceux qui les ont précédés. Mais, dès 1888, le Prof. Bufalini avait fait mettre en lumière, par

---

(1) Voir, à ce sujet, p. ex., ***Irritabilità et contrattilità muscolare,*** et la longue bibliographie corrélative, p. 135-156, dans Beaunis-Aducco, ***Elementi di Fisiologia Umana,*** Torino, Un. Tip. Edit., 1905, II, in-8°, 1-583.

(2) T. Lauder-Brunton, ***Traité de Pharmacologie et de Thérapeutique,*** trad. franc., Bruxelles, A. Manceaux, 1888, in-8°, 1-1244 (Cfr. les pag. 187-188).

(3) A. Delhaye, ***L'action anesthésique locale des substances du groupe de la digitaline: digitaline, strophantine, convallamarine, elléboréine, adonidine*** (***Bull. Soc. R. Sc. médic.-natur.,*** Bruxelles, 1907, LXV, 90-95)

ses élèves Venturini, Gasparini et Staderini, les effets anesthésiques de l'elléboréine, de la strophantine et du poison du crapaud (1). Les résultats positifs furent aussi publiés en allemand.

Chez d'autres grenouilles préparées à la C. Bernard et curarisées, on constate que *la digitale augmente, dans un premier temps, la contractilité musculaire*. Si l'on ne savait pas qu'on obtient le même fait en enregistrant les contractions d'un gastrocnémien qui vient d'être détaché, on pourrait attribuer le phénomène à l'afflux sanguin plus grand, dû à la paralysie curarique des nerfs vaso-moteurs. Toutefois, à partir de cette période, la dépression commence, mais d'une manière plus lente chez les grenouilles curarisées: en effet, le gastrocnémien curarisé et digitalinisé depuis 5 heures se contracte au n. 11,5 du chariot, tandis que le gastrocnémien seulement digitalinisé est déjà complètement inexcitable. A la huitième heure après l'injection, le gastrocnémien curarisé répond au n. 13, et l'autre, qui est aussi digitalinisé, se montre inexcitable. *La paralysie musculaire digitalique est donc favorisée par la concomitante paralysie nerveuse motrice, également digitalique.* Elle n'est pas favorisée par la paralysie nerveuse curarique simultanée, et elle est même assez retardée en présence de celle-ci. *Il en résulte que la paralysie digitalique est différente de la paralysie curarique.*

La courbe automatique de la fatigue musculaire. — Parmi les méthodes de recherche de la fatigue musculaire, j'ai choisi celle que, depuis longtemps déjà (1897), le Prof. Novi a fait connaître, et j'en ai expliqué les raisons (2). Avec ce procédé, j'ai fait travailler *les gastrocnémiens de grenouilles soumises aux injections de digitaline, détachés de l'animal,* en commençant par les doses élevées pour descendre jusqu'aux doses minimes, et j'ai obtenu, pour chacune, la courbe à des temps différents après l'injection. L'expression numérique des courbes et les courbes elles-mêmes donnent les résultats suivants.

Partons des courbes obtenues avec un milligramme et observons

---

(1) Cfr. les données fournies par G. Bufalini, *Sopra l'azione anestesica locale della peronina* (*Annal. Farmacoter. e Chim. biol.*, 1899, 421-429).

(2) I. Novi, *Die automatische Curve der Muskelermüdung* (Erwiderung) (*Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1901, LXXXVIII, 501-505, fig. 1-3).

Id., *Curva automatica isotonica coniugata e veleni della fatica muscolare* (*Mem. R. Accad. Sc. Ist.*, Bologna, 1907, IV, serie 4ª, 287-393, fig. 1-4). On trouvera, dans ce travail, les indications bibliographiques corrélatives.

en même temps la fig. 1, qui en reproduit une écrite cinq minutes après l'injection.

Trois faits nous frappent: la régularité de la forme, la durée plus grande et l'augmentation de la hauteur. La première est maintenue aussi bien dans le type générique de la courbe que dans chacune de ses phases; les différentes contractions se succèdent à des intervalles réguliers, et le raccourcissement ainsi que le relâchement du muscle ont un cours uniforme.

La durée plus grande de 2′ n'a apporté que 7 contractions en plus, négligeables par conséquent. Le résultat se montre, au contraire, dans l'unité de temps, où l'on voit que le muscle s'est contracté 40 fois en moins; avec un bon effet, cependant, comme le montre le troisième fait, c'est-à-dire l'augmentation de hauteur. Celle-ci se voit dans chaque phase et s'élève à un total de cm. 14,03 en plus; augmentation certainement notable, qui trouve son effet dans le travail accompli par le muscle. Celui-ci, exprimé en gramm. et rapporté à gr. 100 de muscle, nous en donne 574 de plus qu'à l'état normal. *La contraction est donc diminuée, la grandeur augmentée, ainsi que le travail, et le rythme conservé.*

La digitaline, même à forte dose mortelle, produit donc, dans un premier temps, des effets bienfaisants.

Ceux-ci, cependant, se maintiennent pendant très peu de temps, et ils sont remplacés par des phénomènes toujours plus toxiques. Observons la fig. 2, qui nous donne la courbe écrite par une autre grenouille 70′ après l'injection. Ici on voit le contraire: une courbe régulière, mais plus courte et plus basse. Le muscle, depuis si longtemps sous l'action de la digitale, a fini le travail trois minutes avant, en faisant 47 contractions en moins et en portant le poids à une hauteur de cm. 21 en moins, avec une quantité pour cent de travail inférieure de gramm. 716. C'est la période toxique de la digitale, où la grenouille est entièrement paralysée et où le cœur est presque péristaltique. Si cependant nous analysons mieux la courbe, nous n'y trouvons pas toute cette dépression. *Rapportons les valeurs en fonction du temps.* Nous trouvons alors que le gastrocnémien, déjà jugé parétique, accomplit 23 contractions en plus par minute, avec une quantité pour cent de travail qui dépasse la normale de gramm. 28 par minute. Ce développement d'énergie dans l'unité de temps est certainement plus important que les modifications de forme de la courbe, parce qu'il nous donne un concept synthétique du mode de se comporter du muscle envers la substance. La conservation de l'élasticité, même dans la fatigue, la diminution de contractilité sont donc les conditions

que montre un gastrocnémien sous l'action toxique de la digitale. On observe le même phénomène pour des doses très fortes (mgr. 3-4), 10-20-50 minutes après l'administration, comme le montre la fig. 3, et même pour des doses plus petites (mgr. 0,5), après un temps d'action plus long.

On pourrait faire observer que le phénomène en question, celui de la chute rapide du muscle, n'est pas autre chose qu'un signe de la paralysie de celui-ci, en tenant compte que, à ce moment, la grenouille est déjà en complète résolution musculaire. Mais, puisque l'excitabilité se maintient toujours prompte, qu'elle ne se montre pas altérée, je réponds que, d'après ce fait, il ne peut s'agir ici d'un phénomène purement paralytique. Une autre observation, tendant à diminuer la signification digitalique du phénomène, pourrait être celle-ci: la courbe est nécessairement courte, par le simple fait que, la période d'allongement du muscle étant abrégée, celui-ci ne peut être restauré par des processus d'anabolisme, lesquels s'accompliraient peut-être mieux si la stimulation à une nouvelle contraction avait lieu un peu plus tard. Au contraire, c'est précisément, je pense, le rythme automatique de la succession des stimulations qui met en évidence les différents effets des substances, mieux que tout autre déterminisme expérimental. Si une substance agit surtout dans la phase d'expansion du muscle, en le faisant retomber plus vite qu'il ne se contractait — c'est-à-dire, si elle modifie les processus anaboliques (pour nous en tenir à une explication chimique) ou bien, si elle altère la pression osmotique du liquide entre les fibres et le sarcoplasme (pour expliquer le phénomène par un concept chimico-physique (v. plus loin)) — si, je le répète, un muscle se relâche rapidement, comment pourrions-nous voir la succession du phénomène, si, en retardant la stimulation, nous facilitions la restauration du muscle? Le muscle doit être excité dès qu'il atteint la position de repos " sans rester jamais reposé ". Voilà notre déterminisme expérimental, qui, mieux que d'autres, met en évidence le phénomène en question.

Les fortes doses mortelles (mg. 4) produisent donc en tout temps ce que, pour les plus petites, également mortelles (mg. 3-1-0,5), on observe dans un troisième temps: ***diminution de la rapidité et de la hauteur des contractions et du travail dans l'unité de temps.*** L'élasticité est donc augmentée, le relâchement du muscle étant très rapide, et la contractilité est diminuée, le poids étant peu soulevé. — Rossbach et Anrep (1) sont les premiers à dire que

(1) I. ROSSBACH-B. ANREP, *Einfluss von Giften und Arzneimitteln auf die*

les petites doses de digitale augmentent l'élasticité des muscles. Leurs expériences avec mg. 1 de digitaline autorisent même la conclusion suivante: " Verlängerung des Muskels und Steigerung seiner Elasticität, bei des nur durch Zustandsänderung der contractilen Substanz selber " (p. 247). L'effet devrait consister en une action spéciale primitive sur la substance contractile, en un changement chimique dans la fibre musculaire, du genre de ceux que Karewski (1) regarde comme la cause de la mort du cœur digitalinisé.

A ce propos je fais observer que mes courbes, bien que très courtes et très basses, sont cependant toujours très régulières. Ce fait est important pour moi, parce que j'y trouve l'argument pour exclure que le muscle soit soumis à des changements intimes de constitution, auxquels les auteurs mentionnés font allusion; changements qu'on désigne sous le terme d'actions protoplasmatiques, comme, par exemple, celle de la cocaïne ou de la température élevée, lesquelles devraient avoir leur exposant dans des groupes de contractions énergiques, suivies d'autres, moins fortes, avec fréquentes phases d'expansion plutôt longues, de manière qu'il en résultât une courbe très irrégulière.

Et alors, nous appuyant sur les connaissances que nous possédons touchant la physiologie des muscles, nous pouvons rattacher cette chute rapide et uniforme du gastrocnémien à une tout aussi rapide et aussi uniforme disparition de la tonicité musculaire. Celle-ci existe également dans le muscle contracté, lui donnant une rigidité et une consistance qui disparaissent plus lentement qu'elles ne se sont produites; d'où la durée plus grande de l'expansion dans les conditions normales. La tonicité diminuant, l'élasticité, qui est une propriété physique du tissu musculaire, se manifeste plus promptement. La plupart admettent que la tonicité est l'effet d'un état spécial d'excitation, déterminé par des processus chimiques anaboliques et cataboliques; on parle même d'un tonus chimique. Or, le métabolisme des tissus se modifiant grandement

---

Länge und Dehnbarkeit des quergestreiften Muskels (*Pflüger's Archiv ges. Physiol.*, 1880, XXI, 240-247; p. 244-245, les expériences avec la digitale). Je fais observer ici que quelques auteurs (v. par ex. Bottazzi) parlent d'expériences de Kobert avec la digitaline et renvoient à cette source: *Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1882, XV, 22-80. Ici, au contraire, Kobert (qui étudie les poisons musculaires), après avoir exposé quelques données bibliographiques, fait deux expériences avec l'elléboréine (p. 37).

(1) F. Karewsky, *Zeitschr. Klin. Med.*, 1882, 435 et 468.

durant l'asphyxie lente (1), ***je pense que, à cette cause, on peut attribuer en partie*** cette disparition rapide de la tonicité durant l'action toxique de la digitale, qui tue par arrêt graduel de la respiration. ***On devra toutefois admettre une action spécifique de la digitale,*** à cause de l'ensemble des phénomènes mentionnés plus haut et de la comparaison faite entre le mode de disparition de la contractilité musculaire chez les grenouilles digitalinisées et chez les grenouilles avec arrêt mécanique de la circulation. Mais, quelle pourra être cette action spécifique? Brackmann (2), avec des mesures micrométriques, a vu une forte diminution du diamètre transverse des fibres musculaires striées après le contact de petites doses de digitaline et de physostigmine, une notable augmentation, au contraire, pour les grosses doses de digitaline et de caféine. Il pensa que le rapetissement se rattachait à une énergie contractile plus grande, que l'élargissement était un signe d'épuisement très précoce. L'hypothèse trouve un appui dans mes expériences et plus encore dans celles par l'action digitalique de contact. Et elle en trouve un autre dans les microphotographies instantanées des muscles vivants, présentées par Hürthle au congrès de physiologie de Turin (1901). Quand ces muscles sont en activité, la striation transversale connue est plus étroite et plus marquée (3). Et si, à l'appui de la théorie de Bottazzi, de la fonction contractile du sarcoplasme (le ***substratum*** anatomique des variations toniques de la longueur du muscle et par conséquent de son élasticité et de son extensibilité), ce que Santesson (4) se croit autorisé à affirmer était vrai — à savoir: que la contracture vératrinique est due à une excitation du sarcoplasme par l'action de la vératrine — on pourrait dire alors que la digitale, durant la période toxique, déprime le sarcoplasme, car, pour ma part, je n'ai jamais vu un indice quelconque de contracture.

Les caractéristiques présentées par la courbe de la fatigue de ***gastrocnémiens digitalinisés et détachés du corps*** se maintiennent aussi lorsque ***la grenouille*** est ***curarisée*** au préalable, c'est-à-dire quand les plaques motrices sont déjà paralysées. Ce fait est im-

---

(1) Cfr. le chap. *Potere riduttore dei muscoli nell'asfissia lenta*, dans le travail de Benedicenti et Sandri, *La respirazione nelle gallerie, etc.*, Milano, Treves, 1900.

(2) H. Brackmann, *Azione dei vari veleni sulla contrattilità della fibra muscolare striata*. Diss. de Würsburg (*Annali Chim. e Farmacol.*, 1888, VIII, 199).

(3) Citation d'Aducco à la p. 227 de l'ouvrage déjà rappelé.

(4) C. G. Santesson, *Eigenthümliche Tonusschwankungen der Veratrincontractur beim Frosch* (*Centralb. Physiol.*, 1902, XVI, 225-228, fig. 1-2).

portant, parce qu'il démontre irréfutablement l'action de la digitale sur les muscles.

J'ai voulu obtenir aussi *la courbe de la fatigue*, non plus *de gastrocnémiens* détachés du corps, mais laissés *unis à l'animal.* De l'examen des courbes, il résulte que le type déjà connu est maintenu, aussi bien dans son ensemble que dans ses diverses phases. La plus parfaite régularité en est la caractéristique principale.

Les courbes de gastrocnémiens détachés et sous l'action de la *digitaline par contact* ou par immersion, sont, elles aussi, une pleine confirmation de celles qui ont déjà été vues pour l'action de la digitaline administrée à l'animal; je n'aurais donc qu'à répéter ce qui a déjà été dit.

La fig. 4 nous montre les effets d'une forte dose par contact (mg. 0,38). Elle semble une période plus avancée que celle de la fig. 3, due à mg. 4, par injection, au bout de 50 minutes. Le travail donné est en très petite quantité et très inférieur, aussi bien absolument que relativement. Le nombre des contractions par minute, lesquelles s'élèvent à 204 de plus que celles du muscle normal, est, au contraire, intéressant. Je ne saurais trouver une autre explication satisfaisante en dehors de celle qui a été donnée. Une dose six fois inférieure, même par contact d'une seule minute, produit une diminution absolue de contractilité, de hauteur et de travail; mais les données rapportées à l'unité de temps nous montrent, comme d'ordinaire, le contraire: augmentation des contractions et de la quantité pour cent du travail par minute. Au delà d'une minute, cependant, cela n'a plus lieu, et les courbes vont en se rapprochant de la précédente. Pelikan et Dybkowsky examinaient le muscle 12-16 heures après avoir mis de l'extrait alcoolique de digitale sous la peau de la grenouille, recousant ensuite la blessure et conservant l'autre membre sous une cloche à + 14°. Et cependant " ... pour le muscle empoisonné ... ils obtinrent toujours des valeurs du travail beaucoup au-dessous de celles données par les muscles amputés avant l'intoxication et conservés dans les mêmes conditions de température „ (p. 108) (1). Ils ont donc vu seulement l'effet final de la substance, sans vouloir tenir compte de la part que peut y avoir eue l'alcool de l'extrait. — Bajla (2) a observé que " ... dans une première et courte pé-

(1) E. Pelikan et W. Dybkowsky, *Recherches physiologiques sur l'action des différents poisons du cœur* (*Compt. Rend. Soc. Biol.*, 1861, III, 97, 108).

(2) E. Bajla, *Sull'azione dello strofanto e della convallaria confrontata con quella della digitale* (*A. C. F.*, 1899, XXIX-XXX, 108-136).

" riode, les courbes augmentèrent légèrement de hauteur et ne
" redescendaient plus jusqu'à l'abscisse; ... elles allèrent ensuite
" en diminuant graduellement, tout en conservant, en général, le
" type normal. À la fin ... la paralysie survenait „ (p. 127).

La secousse musculaire. — Dans l'étude de la secousse musculaire, le ***temps perdu*** par le muscle, durant l'action de la digitale, comparé avec celui de l'autre gastrocnémien de la même grenouille avant l'empoisonnement, se montre ***presque toujours inférieur.*** Cela a lieu spécialement pour les grosses doses mortelles, comme mg. 1·3-4, soit peu de temps après l'injection, soit très longtemps après. Avec les petites doses, ou bien les variations font défaut, ou bien elles sont incertaines; elles ne sont cependant jamais supérieures à celles de comparaison. Cette constatation complète le résultat obtenu avec les courbes; car, le temps perdu étant diminué, il en résulte que ***l'excitabilité est augmentée*** par de fortes doses mortelles de digitaline, pendant presque tout leur temps d'action.

Rummo et Ferrannini (1) ont voulu étudier les variations du temps perdu en expérimentant avec les poisons cardiaques; et ils écrivent que toutes les substances myoneurocardiokinétiques (elléboréine, digitaline, oléandrine, érytrophléine, *upas antiar*) le font augmenter dans de très faibles proportions. Si le jugement est tiré de l'expérience reproduite, faite avec mg. 3 de digitaline Nativelle (2), il fallait dire, au contraire, qu'elles le font diminuer dans un premier temps (comme dans mes expériences), augmenter dans un second et redevenir normal vers la fin. Et la moyenne de ces variations (0',01-0,09-0,11) donne précisément un centième de seconde, c'est-à-dire le point de départ. Kunkel (3), en étudiant un grand nombre de poisons musculaires, avait déjà écrit, à propos de gastrocnémiens digitalinisés: " Im ersten Stadium ist die Erregbarkeit gesteigert, die Zuckungcurve höher „ (pag. 361), et il déclarait qu'il ne s'était pas occupé des stades ultérieures de l'empoisonnement.

Un autre fait nouveau, que mes courbes mettent en lumière, et

(1) G. RUMMO et A. FERRANNINI, *Azione biologica comparata dei farmaci cardiaci e azione terapeutica dello strofanto e della strofantina* (*Riforma Med.*, 1888, IV, 4-184, de l'extrait, fig. 1-100).

(2) Cfr. tableau XVIII, p. 117 de l'extrait, qui est également en vente. Les figures annexées portent un grand nombre de secousses l'une sur l'autre, mais le temps y est marqué une seule fois.

(3) A. KUNKEL, *Ueber eine Grundwirkung von Giften auf die quergestreifte Muskelsubstanz* (*Pflüger's Archiv*, 1885, XXXVI, 353-373).

qui n'est pas mentionné dans la littérature, c'est la durée de la troisième période, ou relâchement, ou ***phase d'expansion*** du muscle digitalinisé. Dans la ***période toxique***, elle est ***plus courte*** que celle du raccourcissement. Le fait est important parce qu'il contraste avec ce qui a lieu normalement; il est important parce qu'il concorde avec ce que nous avons vu dans les courbes automatiques; c'est-à-dire qu'il est en harmonie avec la chute rapide du muscle qui fatigue, et qu'il confirme la conclusion de l'augmentation de la rapidité de contraction dans l'unité de temps, durant la période toxique, de laquelle j'ai déjà parlé.

On peut aussi expliquer le phénomène avec une ***hypothèse chimico-physique,*** avec celle qui rencontre aujourd'hui le plus de faveur pour expliquer la contraction musculaire (1). La digitale modifie les variations normales de la tension superficielle entre les segments anisotropes (fibres) et les parties environnantes isotropes (sarcoplasme) qui produisent la contraction. Mais, de quoi dépendent ces variations normales? Les auteurs se bornent à présenter comme causes, ou bien des échanges de substances entre les fibres et le sarcoplasme, ou bien des processus chimiques. Nous voilà donc revenus à l'argument invoqué en premier lieu: l'altération du métabolisme dans le muscle asphyxique (p. 269). Tout en devant admettre deux processus distincts dans les conditions normales, l'un pour le raccourcissement et l'autre pour l'expansion, j'objecte, pour soutenir l'hypothèse chimico-physique, qu'il est difficile de pouvoir penser que les altérations du métabolisme doivent limiter leur effet seulement à la phase d'expansion. Il est plus facile de supposer que la digitale, ou ses produits de décomposition, changent, par leur présence, la concentration du liquide entre les fibres et le sarcoplasme, d'où un changement anormal de la tension superficielle. Ici encore, cependant, il y a une pétition de principe. Quoi qu'il en soit, les faits constatés nous disent que la digitale agit dans toutes les phases de la contraction; elle augmente la contractilité et rend plus longue l'expansion du muscle, dans la période thérapique; elle agit en sens contraire dans la période toxique. Toutefois, c'est toujours durant la période de l'énergie décroissante que son action se montre le plus manifestement. Et puisqu'on doit appeler expanseurs tous les poisons qui ne maintiennent pas le muscle contracté, c'est-à-dire avec lesquels on ne peut obtenir, dans le

---

(1) Cfr. F. Bottazzi, *La contrazione muscolare* (*Riv. di Scienza « Scientia »*, 1908, III, 1-15 de l'extrait).



myogramme, un plateau ou état d'élévation, nous sommes autorisés à dire, contrairement à ce qu'affirment d'autres auteurs (1), que *la digitale est un poison expanseur ou diastolique.*

Je m'entends déjà objecter que le cœur de grenouille digitalinisée meurt en systole. Voici la suite de mon idée. Le cœur meurt en systole parce que, son appareil nerveux étant paralysé, il est alors un organe moins différencié que les muscles squelettiques dans la fonction contractrice, c'est pourquoi il reste plus facilement dans cet état, qui est propre des premiers degrés de l'évolution ontogénétique et phylogénétique du système musculaire. En effet, les muscles de chiens nouveau-nés donnent une courbe énormément plus longue que celle des muscles de chiens adultes (Mayer, 1894). Il en est de même pour les muscles des nouveau-nés humains, comparativement à ceux des adultes (Patrizi, 1894). Les muscles squelettiques de l'embryon de grenouille et de poulet donnent, eux-mêmes, une secousse toujours moins tardive et moins lente, à mesure qu'il va en se développant, c'est-à-dire à mesure que le tissu musculaire se différencie en fibrilles. Ayant ainsi atteint son acmé, il présente la secousse très rapide propre de l'adulte (2).

En éliminant une cause qui, certainement, favorise cette infériorité, cette différenciation moindre, c'est-à-dire la température, nous voyons que le cœur meurt comme celui des gros mammifères. Moriggia a vu que l'action ralentissante de la digitale sur le cœur était moins manifeste quand on tenait la grenouille sous une température élevée; et Gaglio, en prolongeant l'observation, a trouvé que le cœur s'arrête alors, non plus en systole, mais en diastole. Depuis François-Frank (1895), on dit que le cœur des mammifères digitalinisés s'arrête, lui aussi, en systole. Mais l'A. s'empresse d'ajouter que celle-ci est très courte et rapidement suivie d'un relâchement du myocarde avec des ondulations fibrillaires. Et ses expériences laissent le champ à des recherches ultérieures.

Les *secousses musculaires* obtenues par *l'action de contact de la digitaline* et celles de *gastrocnémiens unis à la grenouille privée de la moelle* conduisent, elles aussi, aux deux résultats observés: diminution de la période d'excitation latente et durée moindre du temps de l'énergie décroissante, comparativement à la croissante. Ces faits, comme je le faisais également observer auparavant, s'observent seulement avec les doses élevées, ou bien aussi avec les petites, mais dans un temps avancé de leur action.

---

(1) Voir I. IOTEYKO, *Travaux du Laboratoire de Physiologie, Institut Solvay*, 1902, t. V, p. 284.

(2) Cfr. la bibliogr. p. 204-207 de BEAUNIS-ADUCCO, op. cit.

On les voit donc dans la période toxique de la digitale. La fig. 5 met le phénomène en lumière. L'examen de toutes les courbes ne laisse jamais voir aucun indice de contracture.

Expériences avec le Digalèn. — Après avoir fait, à des *ranae esculentae* de gr. 14-17, une injection, dans les sacs lymphatiques, de cm^3 0,50-0,75 de digalèn, à d'autres, de gr. 30-32, une injection de cm^3 1, je n'observe, jusque vers la dixième minute, rien de notable dans leur motilité. Pendant ce temps la courbe automatique est égale à la normale, ou bien elle présente, plus souvent chez les grenouilles petites, une tendance plutôt notable à une durée plus longue de la phase d'expansion, et, de temps en temps, des contractions plus élevées, qui, vers la fin de la période, surpassent de beaucoup les autres. La grenouille est ensuite prise de tremblements, spécialement dans le train postérieur, lesquels sont bientôt remplacés par de *vraies et propres convulsions toniques.* A chaque stimulation, et même lorsqu'on fait du bruit autour d'elle, la grenouille étend immédiatement les membres postérieurs, qui, au toucher, se montrent durs, et elle a le tronc en opisthotonos. Quelquefois, si la table est sèche, elle se dresse d'un seul coup sur la pointe des doigts et reste ainsi pendant plus d'une minute appuyée le long de la paroi de la cloche, comme raidie. La courbe automatique prise à ce moment, c'est-à-dire vers la trentième minute après l'injection, est celle de la fig. 6. Toutes les doses de digalèn donnent ces phénomènes en temps adéquat, et d'une manière plus ou moins marquée. Une quantité très petite, comme cm^3 0,01 en solution isotonique de Na Cl, après avoir donné une courbe plus large et plus longue, finit par en produire une comme celle qui a déjà été vue.

Pour les troubles de la motilité, aussi bien que pour la physionomie des courbes, *nous nous trouvons donc en présence de tétanos ou plutôt de véritables et propres contractures vératriniques*, déjà bien connues dans leurs particularités. Les figures montrent une durée excessive de la contraction musculaire, par l'action du digalèn, qui, par conséquent, contrairement à la digitale, se montre une véritable substance contracturante; elles montrent aussi — fait important — la disparition temporaire de cette contracture, si l'on fait contracter le muscle (et ici il l'est automatiquement) à des intervalles fréquents. Les deux phénomènes sont propres et caractéristiques de la vératrine.

Dois-je donc conclure que la digitoxine Cloetta est un poison contracturant? Dans ce cas, les deux glycosides digitaliques auraient une action parfaitement contraire sur les muscles.

Toutefois, avant d'arriver à des commentaires, sachant que, dans 1 cm^3 de digalèn, il y a seulement trois dixièmes de mg. de digitoxine, j'ai voulu expérimenter le reste de ce cm^3, c'est-à-dire le liquide qui sert de dissolvant et d'excipient au glycoside. D'après les publications de la maison Hoffmann-La Roche, nous savons que le digalèn est une solution glycéro-alcoolique aqueuse de digitoxine en ces proportions: alcool de 90° p. 5, glycérine (d. 1,25) p. 25, H_2O p. 70; ce qui permet une dilution ultérieure dans l'eau sans précipitation. Après avoir préparé avec des substances très pures cette mixture, sans le glycoside, je l'injecte chez les grenouilles comme si c'était le digalèn. Je vois avec plaisir se reproduire tous les symptômes rappelés! Et les courbes automatiques prennent le même type, même plus notable (observer l'intéressante fig. 7). Et je me suis dit: si le digalèn, à la même dose, produit des effets moins importants ou plus tardifs, cela sera dû à la digitoxine qu'il contient, parce que mes expériences m'ont démontré que la digitale est un poison diastolique, expanseur. J'ajoute alors un mg. de ma digitaline à cette solution et je l'expérimente. Les effets sont très mitigés, comme le montre la fig. 8. ***La digitaline est donc antagoniste de la glycérine.***

J'irai plus loin. Je ferai dissoudre dans cette mixture un glycoside plus actif, la digitoxine cristallisée Merck, et précisément à la dose de mg. 0.3. Le résultat dépasse mon attente. Les effets contracturants de la glycérine sont abolis. Le nouveau problème a donc été immédiatement résolu. ***Le digalèn produit, sur les muscles, des phénomènes vératriniques, non à cause de la digitoxine qu'il contient, mais de la glycérine qui sert de dissolvant ultérieur à cette dernière. La digitale est une substance qui favorise l'expansion, la glycérine une substance qui favorise la contraction.***

D'après ces faits et ces considérations, je pense que Bottazzi (1) avait entre les mains une solution mère de digitoxine, et non de digitaline Merck, car il n'est pas possible d'expliquer autrement les résultats qu'il a obtenus. Il présente deux courbes, qui sont vératriniques ou plutôt glycériniques.

Bottazzi commente Kobert, qui n'a pas trouvé d'augmentation de la contractilité. Mais j'ai déjà fait observer que Kobert n'a pas

---

(1) F. Bottazzi, *Ueber die Wirkung des Veratrins und anderer Stoffe auf die quergestreifte, atriale und glatte Musculatur* (*Arch. Anat. und Physiol.*, 1901, 377-427, fig. 1-51). Les pag. 389-401 contiennent le chap. VII: *Wirkung des Digitalins.*



expérimenté la digitaline (1). Il rappelle Kunkel et il écrit: " Er " fand auch die expansorische Phase des Myogramms *ein wenig* " *verzögert,* wo man in unseren Zeichnungen Contracturen sieht " (pag. 400). J'ai vu, moi aussi, cet allongement de la période de descente, mais seulement dans la période thérapique de la digitale, comme le montre la fig. 1. Et Kunkel déclare même qu'il ne s'est occupé que des premiers moments d'action, comme je l'ai déjà fait observer. Sa plus longue période décroissante, comme la mienne, ne peut pas être comparée aux contractures de Bottazzi.

Lauder Brunton doit s'être trouvé également dans les conditions de Bottazzi, car il écrit ce qui suit: "Ces agents (poisons cardiaques) " ne diminuent pas l'irritabilité des muscles, mais paraissent mo- " difier quelque peu la courbe musculaire dans le sens, mais à un " moindre degré, des substances du groupe vératrine. Quelques-uns " d'entre eux appliqués directement à l'état concentré sur un " muscle, déterminent le *rigor* de ce muscle: ainsi agissent surtout " la caféine et la digitaline (2) ". Suivant Lauder Brunton, il faut donc une solution concentrée, tandis que Bottazzi obtint une contracture typique avec des doses très petites (cm^3 1 de la solution de digitaline 0,5 % dans cm^3 50 de NaCl 0,8 %). Il me semble, en outre, que, chez Brunton, il y a une contradiction, lorsque, plus loin (p. 1114), il écrit que le glycoside, dans les muscles, " abais- " serait leur pouvoir de soulever du poids ". Enfin je ne puis me dispenser de répondre à un autre expérimentateur dont le nom fait autorité.

Pouchet (3), dans un article sur la digitale, dans un livre qui est désormais entre toutes les mains, a écrit: " ... après les détails " fournis au sujet de son action sur le myocarde... la digitaline " exerce, localement, aussi bien sur les muscles à fibres lisses que " sur les muscles à fibres striées, une action tétanisante, analogue " à celle de la vératrine, ou mieux encore de la caféine. Le muscle " meurt en état de contracture persistante et le nerf n'est pas " affecté. C'est ce que l'on peut vérifier aisément en mettant un " gastrocnémien de grenouille au contact d'une solution de digi- " taline (p. 55) ". Les autres observateurs et moi-même, nous avons précisément vu le contraire, à savoir: que le nerf est lésé avant le muscle, puis que tous deux sont paralysés et que ce dernier se

(1) Voir note 1, p. 267-268.

(2) Cfr. la pag. 158 du travail cité (n. 2, p. 264).

(3) G. Pouchet, *Digitale* (*Dictionn. de Physiol.*, par Ch. Richet et Collab., V, 1-58, Paris, F. Alcan, 1902).

présente flasque. Et il continue: " ... le cœur est déjà tué et la circulation suspendue, alors que les appareils nerveux, musculaire " et respiratoire sont encore intacts " (*Ibid.*). Comment arrive-t-il à ces conclusions?

Pouchet n'a pas fait d'expériences; il écrit: " cela résulte des " expériences effectuées par Vulpian sur la grenouille et par Cadiat " sur les roussettes ". Dans ce cas la question est résolue avant de naître. J'ai fait voir, par les paroles mêmes de Cadiat, que ses roussettes, loin d'être en tétanos, nageaient très bien, et j'ai démontré l'erreur de mémoire de Vulpian, répétée ensuite par tous les auteurs.

Mais comment Pouchet peut-il avoir parlé de tétanos? J'attribue la chose à deux erreurs. La première dépend de ce que Cadiat parle souvent de tétanos, mais se rapporte toujours au cœur, jamais aux muscles; l'autre provient de ce que Pouchet renvoie à un mémoire de Vulpian, de 1854, qu'il rappelle tout d'abord, et dans lequel est décrite seulement l'action du venin de crapaud, laquelle est précisément tétanisante. L'habitude de " beaucoup de vulgarisateurs de la doctrine Strasbourgeoise " (pour employer une phrase de Yernaux), de parler de la digitale quand les expériences ont été faites avec le strophantus, par exemple, ou bien avec l'ellébore, ou même avec l'*upas antiar*, peut avoir été la cause de cette erreur. Et Vulpian, qui a été un des premiers à s'occuper du venin des crapauds, après en avoir mis une petite quantité sous la peau d'une grenouille vigoureuse, vit qu'elle " ... se courbait de temps en temps en voûtant le dos et en baissant la tête, " comme par une convulsion d'emprothostonos ". Et il continuait: " On pouvait les déterminer, en grattant légèrement, avec un " instrument quelconque, le dos ou la tête de l'animal, dont la " sensibilité semblait exagérée, car ces simples attouchements ex- " citaient souvent des coassements. Après un repos de trois ou " quatre minutes, tous les muscles de la périphérie, de l'abdomen " se contractaient convulsivement. La grenouille se soulevait le " long des parois du vase où elle était renfermée, restait ainsi " debout pendant quelques secondes, puis, la convulsion cessant, " retombait et demeurait immobile (1) ". On a l'impression de voir les grenouilles en proie aux effets du digalèn ou de la glycérine. On ne pourrait faire une meilleure description; c'est aussi pour cela que je l'ai reproduite.

---

(1) A. VULPIAN, *Sur le venin du crapaud commun* (*Compt. Rend. Mém. Soc. Biol.*, 1854, 133-138; cfr. les pag. 135-138).

Expériences sur les souris blanches et sur les cobayes.

Motilité et contractilité musculaire. — Ces animaux se comportent de la même manière que les grenouilles, durant l'empoisonnement digitalique. Ils montrent une perte graduelle de la vivacité, bientôt suivie de parésie, puis de paralysie motrice, accompagnée de disparition de la sensibilité. La contractilité des muscles se montre, après la mort, très diminuée et peu durable, spécialement chez les cobayes. Ce mode de se comporter est dû en grande partie à l'action spécifique de la digitale.

La courbe de la fatigue. — Les courbes données par l'empoisonnement subaigu démontrent:

1° *un raccourcissement plus grand du muscle* dans les premiers temps de l'injection de doses mortelles moyennes et fortes, parce que le poids est porté à une plus grande hauteur; il en résulte que la contractilité est augmentée (fig. 10);

2° *une diminution de la rapidité des contractions,* parce que leur nombre est inférieur au normal; *une durée plus grande de la courbe, au contraire,* et c'est pourquoi le travail du muscle, considéré en lui-même et dans sa quantité pour cent, est aussi augmenté;

3° *la conservation du rythme des contractions*; et par conséquent les courbes conservent leur type normal du commencement à la fin, en tenant compte, toutefois, que la chute du muscle est un peu plus lente, sans présenter, cependant, aucun signe de contracture.

Les courbes démontrent encore que, à des temps avancés, c'est-à-dire *dans la période toxique, les phénomènes sont intervertis.* C'est le moment où les animaux sont en proie à une grande parésie et où la sensibilité et les réflexes sont très diminués. Nous avons alors, dans la courbe, une hauteur moindre, une contractilité et un travail total pour cent également moindres. Mais ici se produit le fait caractéristique déjà observé pour les grenouilles, et auquel je renvoie pour les commentaires. Le travail pour cent est certainement très diminué, mais si on le considère dans l'unité de temps, on constate qu'il est plus grand que celui qui est accompli par le gastrocnémien sain, ou bien qu'il lui est du moins égal: en effet, précisément aussi chez les animaux à sang chaud, le muscle fortement digitalinisé ne reste pas contracté, il retombe immédiatement, rapidement; mais il recommence aussi rapidement

à se contracter, montrant ainsi que sa chute rapide n'est pas entièrement un phénomène paralytique, puisque la contractilité se conserve longtemps. C'est pourquoi, si le relâchement du muscle est dû au processus de réintégration, ou anabolisme, qui succède à la désintégration, ou catabolisme, cause de la phase de contraction, nous devrions croire que la digitale, dans la période toxique, entrave principalement les processus anaboliques. En voyant ce muscle se contracter et retomber rapidement, et accomplir par conséquent, dans l'unité de temps, un nombre de contractions très supérieur au nombre normal, il semble presque qu'on assiste au ***delirium cordis*** de l'empoisonnement digitalique. Et alors — pour continuer la comparaison — si l'on tient compte que le cœur meurt en diastole, le concept de Gaskell (1887) se présente à l'esprit, à savoir que la diastole cardiaque a pour cause des processus anaboliques, tandis que la systole est l'effet de processus cataboliques. Les deux phénomènes, celui du gastrocnémien et celui du cœur, s'appuieraient l'un l'autre.

La secousse musculaire. — Comme premier fait plus manifeste qui en résulte, on observe la hauteur plus grande à laquelle le poids a été soulevé dans les premiers temps d'action de la digitale, et l'on a ainsi la confirmation que *la contractilité est augmentée.* Bien que les variations du temps perdu par le muscle ne soient pas nettement inférieures, on peut dire aussi que *l'irritabilité augmente*, si l'on tient compte que, chez les grenouilles, c'étaient les grosses doses qui, dans les premiers temps, abrégeaient clairement la période d'excitation latente, tandis qu'ici, au contraire, à ce point de vue, l'examen fut fait trop tard. Mais je le fis à ce moment pour tâcher de mettre en lumière l'autre phénomène caractéristique; je veux parler de la chute rapide du muscle.

Et le résultat ne pouvait être meilleur. On voit, en effet, dans la fig. 9, que la phase d'expansion, *dans la période toxique,* s'accomplit plus rapidement que la phase de contraction, de cinq millièmes à un centième de seconde en moins; et l'on voit que ces différences sont plus grandes si l'on compare les phases avec les phases correspondantes du gastrocnémien normal. En continuant cette comparaison, on constate aussi le fait dans les secousses obtenues *peu après* l'injection: c'est-à-dire que la phase d'expansion du muscle empoisonné est certainement plus longue que la phase de contraction, puisque nous sommes dans la période thérapique; mais elle est plus courte que la phase correspondante normale. Ici précisément se trouve le phénomène principal.

Expériences chez les chiens et chez les lapins.

Chez les chiens et chez les lapins, aussi bien dans l'intoxication aiguë que dans l'intoxication subaiguë, *les troubles de la motilité* sont les mêmes que ceux qui ont déjà été observés: *parésie progressive, qui devient paralysie* moins rapidement que chez les rats et chez les cobayes, mais qui entre en scène dans les dix ou douze dernières minutes. Dans l'ensemble des phénomènes, c'est la dyspnée toujours plus notable qui domine.

L'animal entre ensuite en convulsion; il étend, rigides, ses quatre membres, il allonge le cou en ouvrant bruyamment la bouche. Si l'empoisonnement est très aigu, le chien ou le lapin entrent aussi en opisthotonos forcé. Cet état spasmodique dure dix à douze secondes. Yernaux (1) dit seulement: " l'animal meurt, souvent " dans des convulsions ". Immédiatement après, cependant, survient une grande résolution musculaire. L'Auteur cité écrit encore: " Nous intoxiquâmes des cobayes, des rats, des pigeons. Les phé- " nomènes cliniques étaient si semblables à ceux du lapin, que " nous eûmes la certitude de ne pas nous trouver ici devant un " fait spécial au lapin (p. 166) ".

L'intoxication digitalique produit donc, chez ces animaux, une dépression motrice progressive, jusqu'à la paralysie complète. Je n'attribue pas de signification spéciale aux convulsions du dernier moment. Je les vois presque toujours se produire quand un chien meurt par suite de la perte lente du sang ou par injection d'air dans les veines. On doit les regarder comme un phénomène asphyxique.

Relativement au *cours de la contractilité,* mes résultats confirment ceux de Yernaux: " Presque toute la musculature meurt " avant le cœur et devient inexcitable (p. 178) ". Les derniers à mourir sont les muscles mimiques.

La motilité chez l'homme. — En observant la symptomatologie présentée par l'homme dans les empoisonnements, mortels ou non (Stadion 1862; Koppe 1874), nous y trouvons *un grand nombre de faits de dépression motrice*, comme ceux qui ont été exposés jusqu'à présent. Il est naturel, écrit Vogl, d'attribuer, chez l'homme également, la grande fatigue qui survient dans les cas d'empoi-

(1) N. Yernaux, *Sur le mécanisme de l'intoxication digitalique* (*Arch. inter. Pharmacodyn. Thérap.*, 1908, XVIII, 117-178).

sonnement, l'absence de forces et l'abattement, à une action semblable, paralysant les muscles.

Et j'ajoute qu'il est naturel d'admettre que, ***chez l'homme aussi, les petites doses déterminent une excitation bienfaisante de la fonction musculaire***, un tonus plus élevé des muscles, comme nous l'avons déjà vu dans les expériences durant la période thérapique. Et Féré (1), en constatant un rapide bien-être et une augmentation de la force, mesurée au dynamomètre chez un de ses malades, voulut même voir si, chez un individu sain, la digitaline déterminerait également une augmentation de la force. Mais il est facile de voir que ses conditions expérimentales ne sont pas les plus adaptées pour observer le phénomène.

Note. — Pour ce qui concerne la riche littérature de la pharmacodynamique de la digitale, de 1883 à 1908, nous renvoyons le lecteur au texte original, p. 81-96.

---

(1) Ch. Féré, *Note sur l'influence de la digitaline et de la spartéine sur le travail* (*Compt. Rend.* et *Mém. Soc. Biol.*, LIII, 927-930).

Enzyme amylolytique du foie et influence de quelques substances chimiques sur son action saccharifiante (1).

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES du Dr G. **PICCIOLI**.

(Institut de Matière Médicale et de Pharmacologie expérimentale de l'Université de Pise).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

I. — Recherche de l'enzyme amylolytique dans le foie.

Dans l'étude complexe de la glycogenèse hépatique, une question surtout a passionné les expérimentateurs, c'est celle qui se rapporte au mécanisme intime par lequel le sucre arrive à se produire du glycogène.

Comme on le sait désormais, quelques auteurs soutinrent qu'il devait s'agir d'un acte dépendant exclusivement de l'activité directe de la cellule hépatique, tandis que d'autres invoquèrent l'intervention d'une diastase particulière, sans que pour cela, malgré les nombreuses recherches, on puisse dire que la question soit encore complètement résolue.

Convaincu que les laborieuses opérations sur des animaux vivants ne peuvent conduire à des résultats certains, à cause des troubles inévitables qu'elles provoquent dans toutes les fonctions vitales et particulièrement dans la fonction glycogénétique, si profondément sensible aux diverses influences externes, j'ai préféré m'en tenir à la méthode de recherche la plus simple et la plus directe, comme étant celle qui me semble pouvoir mettre le difficile problème sur la voie de la solution. Si, véritablement, il existe

(1) *Archivio di Farmacologia e Terapeutica*, Palermo, 1908, XIV, p. 255-282. — Dans le texte original, on trouvera exposée et discutée la riche littérature relative à la question.

dans le foie un enzyme diastasique, comme résultat de l'activité vitale des cellules, il devra être possible aussi de l'y retrouver encore immédiatement après la mort, de la même manière que, immédiatement aussi après la mort, on retrouve, dans le parenchyme de l'organe, la glycose et son matériel d'origine, le glycogène.

Ce principe directif une fois établi, j'ai commencé mes expériences en préparant des extraits aqueux de foie.

Saccharification avec des extraits aqueux de foie de chien.

Aussitôt que l'animal avait été tué par saignée, j'exportais le foie après l'avoir soumis à un abondant lavage avec une solution physiologique de chlorure de sodium, puis, après l'avoir trituré finement, jusqu'à le réduire en bouillie, je le laissais macérer dans l'eau pendant 12 heures. Au bout de ce temps, je soumettais le tout à la filtration, et je précipitais avec de l'alcool le liquide filtré. Le précipité recueilli sur le filtre était mis sécher dans le vide, jusqu'à ce qu'il fût réduit en une poudre très ténue, légère, de couleur blanchâtre.

Je traitais alors ce précipité par un peu d'eau qui en dissolvait seulement une petite partie, laquelle était séparée par filtration. Le liquide filtré — représentant la partie soluble de l'extrait —, essayé avec le réactif de Fehling, ne donnait aucune réduction, montrant ainsi qu'il ne contenait pas de sucre. Je procédais alors aux essais suivants :

Deux centimètres cubes de liquide filtré étaient placés dans une éprouvette d'essai avec *deux* centigr. de glycogène Merk, très pur, dissous dans 5 cm^3 d'eau distillée, tandis que *deux* autres cm^3 du même liquide filtré, également dilués dans 5 cm^3 d'eau distillée, étaient versés dans un second tube, pour servir comme contrôle. Dans les deux éprouvettes, j'ajoutais du toluol — pour me mettre à l'abri de toute possibilité d'interventions microbiques, — et après une permanence de *dix heures* dans l'étuve à 38° C, j'essayais les deux liquides avec le réactif de Fehling.

Si nombreux qu'aient été mes essais, j'ai trouvé constamment que, *tandis que le liquide contenant du glycogène, plus de l'extrait hépatique, réduisait fortement, l'autre ne donnait aucune trace de réduction.*

La différence dans le mode de se comporter, entre l'extrait uni à du glycogène et l'extrait seul, pouvait déjà me faire penser que la saccharification était due à un principe spécial contenu dans

l'extrait hépatique; mais restait toujours le soupçon que, pendant la préparation des extraits aqueux, il fût intervenu des actions microbiques, capables de fausser la signification de l'expérience.

Je crus donc opportun de continuer les recherches avec des foies jetés dans la glycérine aussitôt qu'ils étaient extirpés de l'animal, et pour lesquels il n'aurait plus été possible, en aucune manière, d'invoquer des interventions bactériques, en même temps qu'une continuation de la vie cellulaire aurait été également impossible.

Saccharification avec des extraits glycériques de foie de chien.

Après avoir tenu à jeun, pendant 24 heures, un chien jeune et robuste, je le tuais en le saignant par la carotide, et je faisais circuler à travers son système vasculaire plusieurs litres de solution physiologique de chlorure de sodium (0,75 %), jusqu'à ce que le liquide coulant sortît complètement décoloré. Ouvrant alors largement l'abdomen, j'extirpais le foie, je le jetais immédiatement dans de la glycérine, je le coupais en petits morceaux. Après une permanence d'un grand nombre de mois, je filtrais et je précipitais le liquide filtré au moyen de l'adjonction d'alcool absolu. Quinze à vingt jours après que le foie était précipité avec de l'alcool, je le filtrais de nouveau, je le lavais sur le filtre, avec de l'alcool d'abord, puis avec de l'éther et je séchais dans le vide avec de l'acide sulfurique. Quand le précipité était réduit en une poudre très fine, je le traitais avec de l'eau distillée qui en dissolvait seulement une petite partie. Pour conserver l'extrait ainsi obtenu, je le précipitais de nouveau avec de l'alcool, puis je filtrais, séchant ensuite dans le vide. J'obtenais ainsi ***une poudre soluble dans l'eau et privée complètement de sucre***, comme on pouvait facilement le reconnaître en la soumettant à l'action du réactif de Fehling.

Plusieurs extraits glycériques furent ainsi préparés: je me borne cependant à rappeler les résultats obtenus avec les trois de date plus ancienne et que, par brièvete, j' indique conventionnellement par les lettres A B C.

L'extrait A provenait d'un animal tué 5 mois auparavant; l'extrait B, d'un animal sacrifié depuis 6 mois; l'extrait C était préparé depuis plus d'une année. Pour chaque extrait, je pratiquai de nombreux essais, en suivant constamment le même procédé.

Dans un tube d'essai, je mettais 1 cgr. de poudre de l'extrait en expérience, dissous dans 5 cc. d'eau distillée, en contact avec 2 cgr. de glycogène Merk. Dans une seconde éprouvette, on mettait seulement 5 cc. d'eau distillée, contenant en solution 1 cgr. du même

extrait, sans adjonction ultérieure de glycogène. Deux centigr. de celui-ci, dissous dans 5 cc. d'eau distillée, étaient au contraire mis seuls dans un troisième tube. Dans les trois essais, j'ajoutais du toluol, et, après une permanence de 12 heures dans l'étuve à 38° C, j'allais rechercher le sucre avec le réactif de Fehling. Je trouvai:

pour le *premier* — contenant de l'extrait et du glycogène unis — une *forte réduction*;

pour le *deuxième* — contenant de l'extrait seul — *aucune trace de réduction*;

pour le *troisième* — contenant du glycogène seul — *aucune trace de réduction*.

De tout cela, il ressortait déjà assez clairement que les extraits hépatiques, même très longtemps après leur préparation, possédaient la propriété de saccharifier le glycogène qui leur avait été adjoint expérimentalement, car la constance des résultats et les essais institués en même temps avec du glycogène seul et avec de l'extrait seul, me donnaient une garantie suffisante que le phénomène ne pouvait être produit par aucun autre mécanisme.

Pour expliquer la cause la plus intime de ce phénomène — étant exclue la possibilité d'une activité cellulaire directe et d'une intervention microbique, et étant données les conditions de l'expérience — une hypothèse seule restait admissible, à savoir que les extraits hépatiques devaient contenir une substance spéciale — et vraisemblablement un enzyme — douée d'une action saccharifiante. Il devenait alors d'une grande importance d'observer la manière de se comporter des extraits soumis auparavant à des températures élevées, par suite desquelles, d'ordinaire, les enzymes perdent notoirement leur action spécifique.

Extraits A, B, C *bouillis*. — Après avoir préparé, pour chaque extrait, différents tubes d'essai, comme dans les expériences décrites plus haut, j'en soumettais quelques-uns à l'ébullition, tandis que j'en tenais d'autres pendant un temps plus ou moins long dans l'étuve à 100° C; quelques éprouvettes contenant l'extrait seul, non soumises à l'ébullition, etaient laissées comme contrôle. Après une permanence de 12 heures dans l'étuve à 38° C, je trouvai constamment que, aussi bien pour l'extrait mêlé avec du glycogène que pour l'extrait seul, il n'y avait jamais aucune trace de réduction dans le réactif de Fehling.

Sous l'action de la haute température, la poudre que j'avais pu extraire du foie, de la manière que j'ai décrite autrefois, et que

j'ajoutais, dissoute dans de l'eau, au glycogène, avait donc perdu son pouvoir saccharifiant.

Cela prouve que la substance que j'ai isolée, était, non seulement organique, mais de nature albuminoïde. Et, en considérant l'ensemble des faits observés, on ne peut plus douter que cette substance, que j'ai pu avoir dans les mains, isolée, ne puisse être autre chose que l'enzyme capable de saccharifier le glycogène contenu dans le foie normal. Ainsi, l'hypothèse que le protoplasma hépatique, au lieu de transformer, par action directe, le glycogène en glycose, arrive à élaborer dans ses processus biochimiques un enzyme spécial destiné à ce but, trouverait sa démonstration directe.

Ici une question se présentait spontanément à l'esprit, à savoir: si cet enzyme devait être considéré comme tout particulièrement propre du foie, ou bien s'il était possible de le retrouver aussi dans d'autres organes. Il devenait par conséquent intéressant d'établir si d'autres tissus jouissaient de la faculté de saccharifier le glycogène *in vitro*, à l'égal du parenchyme hépatique.

Mes recherches à ce sujet furent limitées au seul tissu musculaire, comme étant celui qui, de même que le foie, tient constamment emmagasinée une importante quantité de glycogène pour les besoins de la vie.

Saccharifications avec des extraits glycériques de muscles de chien.

Après avoir obtenu des muscles de chiens, tués par saignée, les extraits glycériques, j'en essayais l'action sur le glycogène, en adoptant un procédé parfaitement identique à celui qui a été suivi pour les extraits de foie. Un centig. d'extrait musculaire en poudre, dissous dans 5 cc. d'eau distillée, était mis en contact avec 2 ctgr. de glycogène Merk très pur, tandis que dans d'autres tubes, une quantité égale d'extrait était laissée à elle-même comme contrôle. Constamment, après une permanence de 12 heures dans l'étuve à 38° C, j'eus *une très notable réduction pour les mélanges d'extrait et de glycogène, et aucune trace de sucre dans les essais avec l'extrait seul.* Pour m'assurer si le phénomène pouvait être attribué avec certitude à un enzyme saccharifiant, je voulus essayer aussi, pour les extraits musculaires, l'influence des hautes températures. D'expériences opportunes — répétées un grand nombre de fois, avec des extraits divers, et conduites avec le même procédé rappelé ailleurs —, il résulta que, *dans les ex-*

traits soumis à l'ébullition, ou tenus dans l'étuve à 100° C, pendant un temps diversement long, l'abolition de l'activité saccharifiante est complète.

La présence d'un enzyme diastasique, également dans les extraits musculaires était donc établie; et puisque, dans ce cas non plus, on ne pouvait pas invoquer des interventions étrangères, il était permis de conclure que, durant la vie, les muscles, de même que le foie, contiennent un enzyme capable de transformer leur glycogène en sucre, suivant les besoins de l'économie ordinaire.

II. — Modifications que subit l'activité saccharifiante de l'enzyme amylolytique du foie par l'effet de diverses substances chimiques.

M'étant persuadé que la saccharification du glycogène, dans le foie, s'effectue par une action enzymatique spéciale, j'ai voulu rechercher quelle influence pouvaient exercer quelques substances chimiques sur l'activité de la diastase qui préside à cette saccharification.

Dans le choix des substances, je m'arrêtai de préférence sur les médicaments dont l'étude pouvait le plus facilement être féconde en résultats pratiques, en tâchant d'y comprendre largement le groupe des antiseptiques et quelques préparations expérimentées plus récemment — telles que la pilocarpine et l'adrénaline — pour lesquels je désirais vivement contrôler *in vitro* ce que d'autres avaient observé dans les recherches sur l'animal vivant.

De chacune des substances choisies, je préparai une solution d'un titre tel, que deux cm^3 pussent contenir une quantité de substance suffisante pour manifester quelque action, soit dans un sens, soit dans l'autre, sur la saccharification du glycogène sous l'influence du ferment hépatique. Pour quelques-unes, j'eus soin de rendre la solution tantôt plus diluée, tantôt plus concentrée, dans le but d'essayer dans quelles limites la substance en examen pouvait exercer son influence. Il ne me parut pas nécessaire d'exclure les corps insolubles uniquement parce qu'ils étaient tels, attendu qu'il pouvait très bien se faire qu'ils vinssent à se dissoudre au contact des extraits, devenant ainsi actifs.

Après avoir préparé de la manière décrite ailleurs, un extrait glycérique de foie de chien, j'employais, pour chacune des substances à expérimenter, le procédé suivant, que je répétais plusieurs fois.

Dans *un premier tube d'essai*, je dissolvais *un centigr. d'extrait hépatique* dans *2 cc.* d'eau distillée, ensuite j'ajoutais *5 ctgr.* de glycogène Merk très pur, et *2 cc.* de solution de la substance que j'étudiais. Dans *un second tube d' essai*, la quantité habituelle d'extrait (1 ctgr.), dissoute également dans 5 cc. d'eau distillée, était simplement mise en contact avec du glycogène (2 ctgr.), dans le but d'avoir le type de la saccharification normale, c'est-à-dire, qui ne fût soumise à aucune influence. Enfin, dans une troisième éprouvette, j'essayais la solution de la substance, en l'y mettant seule, afin que son pouvoir éventuel de réduire le réactif de Fehling ne m'induisît pas en erreur. Dans les trois éprouvettes ainsi préparées, pour éviter la possibilité d'actions microbiques, j'ajoutais du toluol, et, après une permanence de 8 heures dans l'étuve à 38° C, j' y recherchais le sucre, au moyen de 5 cc. de réactif de Fehling.

De la comparaison entre la réduction qui apparaissait dans le tube où la saccharification du glycogène s'était développée en dehors de toute influence étrangère, et celle qui s'était manifestée dans le tube où, à l'extrait et au glycogène, j'avais ajouté la solution en examen, je déduisais à l'œil l'action que cette dernière avait pu exercer sur l'activité diastasique de l'enzyme hépatique.

A première vue, ce mode de procéder paraîtra peut-être très incertain; en réalité il a pleinement correspondu à mon but, parce que je m'étais proposé de mettre seulement en évidence les grandes différences d'avec le fait normal, que, indubitablement, quelques-unes des substances étudiées devaient déterminer, et je n'avais nul désir de m'occuper des petites variations. Il est certain que des recherches de nature plus délicate, avec de minutieux et exacts dosages, pourront nous révéler l'existence d'autres principes chimiques modificateurs de la glycogenèse *in vitro*, qui ont nécessairement échappé à mon appréciation; il est également certain, cependant, que, même avec l'exclusion de tout doute d' erreurs faciles, leur importance pratique — étant données les proportions exiguës du phénomène — restera toujours très relative et ne mériterait peut-être pas une longue et studieuse recherche.

Par brièveté, et pour plus de clarté, j'ai cru opportun de recueillir, dans le tableau ci-contre, le résultat de mes expériences.

	Substances employées	Titre de leur solution	Quantité de substance pour 2 cc. de solution	Résultat
1	Antipyrine	2 $^0/_0$-3 $^0/_0$	4-6 ctgr.	La réduction fut constamment plus forte que la normale.
2	Hydrochlorate de pilocarpine	1 $^0/_{00}$	2 mgr.	
3	Hydrochlorate d'adrénaline	1 »	»	
4	Liq. arsenic. de Fowler	5 gouttes dans 2 cc. d'eau dis.	—	
5	Acide chlorhydrique	5 gouttes dans 2 cc. d'eau dis.	—	La réduction fut constamment inférieure à la normale et parfois elle apparut seulement en traces très légères.
6	Acide phosphorique	»	—	
7	Phosphate de soude	1 $^0/_0$-2 $^0/_0$	2-4 ctgr.	
8	Bicarbonate de soude	1 $^0/_0$-2 $^0/_0$-4 $^0/_0$	2-4-8 »	
9	Sublimé corrosif	$^1/_2$ $^0/_{00}$-1 $^0/_{00}$ 2 $^0/_{00}$	1-2-4 mgr.	
10	Acide borique	2 $^0/_0$	4 ctgr.	La réduction fut toujours à peu près semblable à la normale.
11	Borate de soude	2 »	4 »	
12	Sulfophénate de zinc	2 »	4 »	
13	Acide salicylique	2 »	4 »	
14	Salol	—	1 ctgr. sur 2 cc. d'eau dist.	
15	Tartrate de talline	2 $^0/_0$	4 ctgr.	
16	Sulfate de talline	2 »	4 »	
17	Hydrochlorate de quinine	2 »	4 »	
18	Bisulfate de quinine	2 »	4 »	
19	Salicylate de sodium	2 »	4 »	
20	Benzoate de sodium	2 »	4 »	
21	Sulfate de sodium	2 »	4 »	
22	Bromure de potassium	2 »	4 »	
23	Iodure de potassium	2 »	4 »	
24	Curare	1 »	2 »	
25	Sulfate neutre d'atropine	1 $^0/_{00}$	2 mgr.	

Avant tout, la saccharification du glycogène, par action de l'enzyme amylolytique du foie, ne se montra jamais notablement modifiée dans son intensité par les ***antiseptiques*** en général.

Ce fait prend pour moi une importance particulière, parce qu'il confirme encore une fois que les saccharifications obtenues avec des extraits hépatiques ne peuvent aucunement être attribuées à des interventions microbiennes, alors même que celles-ci eussent encore été possibles dans les conditions où j'ai toujours expérimenté. Et l'on ne peut vraiment attribuer une valeur en sens contraire au fait d'avoir trouvé que le sublimé corrosif, aussi bien en forte solution (2 $^{0}/_{00}$) qu'en solution plus faible ($^{1}/_{2}$ $^{0}/_{00}$), empêcha toujours le processus de saccharification, phénomène que je ne saurais expliquer qu'en pensant à une dénaturation de l'enzyme par effet du sublimé, semblable à celle que l'on a par effet de la chaleur.

Un fait notable également, c'est ce qui eut lieu avec le ***bicarbonate de soude***, auquel je crus bon de limiter mes recherches, comme étant celui des alcalins qui reçoit les plus nombreuses applications en thérapie. Avec cette substance, j'eus toujours une réduction de beaucoup inférieure à la normale, au point qu'elle n'apparaissait souvent qu'en traces très légères. Cela démontre une fois de plus la nature enzymatique délicate du principe actif que j'ai isolé: un milieu légèrement plus alcalin ou plus acide que le normal est suffisant pour que l'enzyme spécifique atténue ou perde même sa propriété saccharifiante.

L'influence nulle, ou peu marquée, du ***bisulfate*** et de l'***hydrochlorate de quinine*** est d'une certaine importance. Étant donné le critérium que j'ai suivi, je ne puis pousser trop loin mes déductions; il me semble cependant que l'action paralysante sur les processus enzymatiques attribuée par quelques auteurs à la quinine, ne doit pas, du moins, être très marquée. Il me sembla même parfois que la réduction qui s'était manifestée dans les tubes avec de la quinine tendait plutôt à dépasser la normale qu'à se montrer inférieure à celle-ci. Mes recherches concorderaient donc avec celles de Laqueur, qui trouva que l'activité des enzymes était facilitée par l'action de la quinine.

Contrairement à ce qu'a affirmé Cavazzani, le ***sulfate neutre d'atropine*** et le ***curare*** ne me donnèrent jamais une atténuation évidente dans la production du sucre: avec l'***hydrochlorate de pilocarpine*** et l'***hydrochlorate d'adrénaline***, la réduction apparut au contraire supérieure à la normale, d'une manière plus marquée avec la pilocarpine, ce qui confirmait, par conséquent, les résultats

déjà acquis par d'autres observateurs avec des expériences sur l'animal vivant (Doyon, Kareff, Bierry et M[me] Gatin-Gruzewska).

Dans les tubes avec de l'*arsenic*, j'ai constamment observé une réduction de beaucoup supérieure à la normale, au point de faire naître le soupçon que l'arsenic avait pu, en quelque façon, favoriser l'action enzymatique des extraits hépatiques.

L'*antipyrine* m'a toujours donné une exaltation du pouvoir diastasique dans les essais où elle avait été ajoutée. La supposition de Lépine, concernant le mécanisme par lequel elle réussirait à abaisser la température du corps, ne serait donc point démontrée. Les autres antipyrétiques n'apportèrent apparemment aucun trouble dans le processus diastasique. Les préparations de *phosphore*, au contraire, manifestèrent un pouvoir inhibiteur marqué.

Déjà, dans quelques essais, dans lesquels, au glycogène et à l'extrait hépatique, j'avais ajouté des solutions diversement concentrées de phosphate de soude, il m'était arrivé de trouver une réduction du réactif de Fehling extrêmement inférieure à la normale, et le plus souvent réduite à de faibles traces. Voulant éliminer tout doute que le phénomène pût être attribué à la base, je répétai les expériences avec l'acide phosphorique; mais je vis que quelques gouttes de celui-ci étaient suffisantes pour arrêter presque complètement l'activité diastasique des extraits de foie.

Ce fait — de même que celui qui concerne le bicarbonate de soude — me semble digne d'études ultérieures, car il pourrait en résulter des considérations pratiques de la plus haute importance.

En résumé, je crois pouvoir tirer de mes recherches les conclusions générales suivantes:

I. La transformation du glycogène en sucre ne dépend pas directement de l'activité des cellules hépatiques, mais elle est déterminée par une substance ayant tous les caractères d'un enzyme et que j'ai pu isoler.

II. Cet enzyme n'est pas spécial au foie, mais il se trouve aussi dans d'autres tissus, tels que les muscles.

III. Les antiseptiques communs, à dose suffisante pour empêcher la vie des microorganismes, ne modifient pas l'activité de l'enzyme. Le sublimé corrosif seul fait exception à cette règle.

IV. Le bicarbonate de soude, le phosphate de soude et l'acide phosphorique atténuent grandement l'activité de la diastase.

V. Les antipyrétiques ne sont nullement capables de diminuer

l'action de l'enzyme sur le glycogène, qui serait même saccharifié en plus grande abondance en présence d'antipyrine.

VI. L'arsenic, la pilocarpine et l'adrénaline favorisent sans aucun doute l'activité de l'enzyme.

Influence des émotions sur la force des muscles (1)

par le Prof. **U. MOSSO**.

(Laboratoire de Matière Médicale de l'Université de Gênes).

Des émotions réellement éprouvées et évaluées en kilogrammètres d'énergie développée par les muscles n'ont pas encore été enregistrées dans les publications scientifiques. Les émotions provoquées artificiellement dans les laboratoires, dans un but expérimental, et les émotions intentionnelles (2) ne peuvent être comparées aux suivantes. Dans deux circonstances, une fois en 1889 et l'autre en 1894, j'éprouvai brusquement une forte émotion, la première agréable, la seconde non, alors que je travaillais à l'ergographe; je me trouvais donc dans les meilleures conditions pour que le travail normal pût être comparé avec celui qui fut fait durant l'émotion.

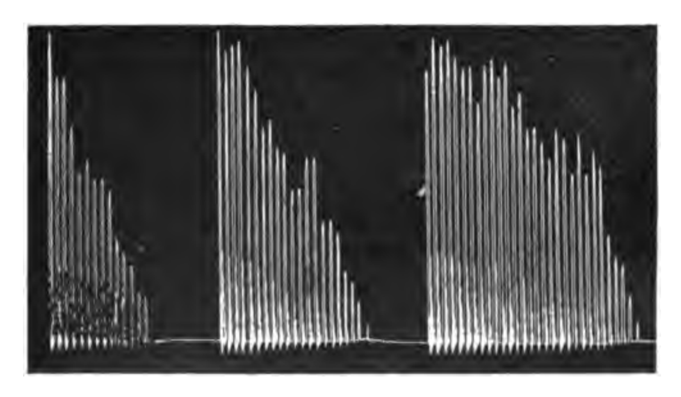
Ire Expérience. — En 1887, j'avais obtenu, au concours, une place de perfectionnement à l'étranger. Le Prof. O. Schmiedeberg m'accepta dans son laboratoire, où je restai depuis l'hiver de 1887 jusqu'à l'été de 1888. Il m'occupa d'abord à des recherches de chimie

(1) Schmiedeberg, *Festschrift*. Supplement-band (*Arch. für exper. Pathol. und Pharmak.*, 1908).

(2) Ch. Féré, dans son livre *Travail et plaisir*, 1904, p. 324, publie une expérience faite sur le garçon de laboratoire. Il suppose que le garçon, humilié d'un insuccès dans le travail à l'ergographe, dans le vif désir de réussir et aidé par une impression mentale intense, a accompli un grand travail, pour manifester sa force.

et de physiologie, puis il m'assigna l'étude des " transformations de l'acide salicylique dans l'organisme „, travail difficile, que sans son habile expérience je n'aurais pu conduire à terme. A la fin de l'année, le travail resta incomplet. Revenu en Italie, je désirais vivement me retrouver à ma table de travail, auprès de mon maître, pour compléter mes recherches. Nous étions au mois de janvier 1889, aucune nouvelle ne m'était parvenue et je craignais de ne pouvoir retourner à Strasbourg. J'étais alors assistant de Physiologie à l'Université de Turin, j'étudiais la nature chimique du sérum de sang des anguilles, et en même temps je m'exerçais à l'ergographe (1) pour expérimenter sur moi l'action de la cocaïne.

Le 27 janvier, j'avais fait 4 courbes d'entraînement. Le matin du 28, à 8 h. 50', je fis la première courbe de la fatigue; je travaillais avec le doigt médius de la main droite, soulevant le poids de 5 kilogrammes pendant une seconde et laissant les muscles fléchisseurs de ce doigt en repos pendant une autre seconde. Je continuais jusqu'à ce que le doigt ne fût plus capable de soulever les 5 Kg. (voir fig. 1). J'obtins ainsi 14 soulèvements, et l'énergie développée dans ce travail est représentée par kilogrammètres 1,500.



8 h. 50', normale. 10 h. 50', émotion midi 50', émotion

Fig. 1. — Grandeur naturelle.

C'est la force normale avec laquelle nous devons comparer les courbes faites sous l'influence de l'émotion. A 10 h., le Prof. A. Mosso, mon frère, vint m'annoncer que je pourrais retourner près de

(1) Pour tout ce qui se rapporte à l'ergographe, voir les mémoires de A. Mosso et de ses élèves, publiés dans les *Arch. it. de Biol.*



Schmiedeberg. La nouvelle, vivement attendue, me causa une forte émotion.

A 10 h. 50′, je fis la seconde courbe, dans les mêmes conditions que la première; il n'y avait rien de changé, sauf l'état de ma psyché. Les soulèvements furent au nombre de 21 et la force développée fut de Kgm. 2,555, presque le double de la force normale. J'allai annoncer la nouvelle à mes parents. A la maison je trouvai une lettre m'annonçant officiellement que j'étais envoyé à Strasbourg. Ce fut une grande joie que j'éprouvai ce jour-là.

A midi 50′, de retour au laboratoire, je fis la troisième courbe; les soulèvements furent au nombre de 30 et la force développée fut de Kgm. 4,320, c'est-à-dire presque le triple de la force initiale.

Il résulte, de cette expérience, qu'une émotion forte et agréable influe sur l'activité des muscles et leur fait développer une énergie double et triple de la normale. Je ne continuai pas l'expérience, parce que l'état d'âme dans lequel je me trouvais ne me permettait plus de m'appliquer aux courbes ergographiques. Plus tard, en examinant les tracés, je fus frappé du grand développement de force que présentaient les tracés successifs, et l'unique explication que je pusse en donner fut celle que je viens d'exposer.

IIe Expérience. — En 1894, j'étais professeur de Pharmacologie expérimentale à l'Université de Gênes, j'étudiais, à l'ergographe, l'influence du sucre sur la contraction musculaire; pour mieux voir l'effet du sucre, je faisais des courbes successives chaque 5 minutes, et l'épuisement des muscles apparaissait plus vite (voir fig. 2).

La 1re courbe fut prise le 5 janvier, à 9 h. du matin; elle donna Kgm. 2,910, avec 26 soulèvements.

La 2e, à 9 h. 5′, donna Kgm. 2,090, avec 20 soulèvements.

La 3e, à 9 h. 10′, donna Kgm. 1,490, avec 17 soulèvements.

Dans ces trois courbes normales, il y a une diminution continue de la force du muscle, et, en poursuivant, le muscle se serait fatigué toujours davantage. Lorsque la 3e courbe fut finie je reçus la visite d'un de mes collègues. Il venait solliciter mon vote dans une question de Faculté sur laquelle mon avis était notoirement contraire. Il s'ensuivit une discussion rapide et animée. Pendant ce temps je continuai à faire l'expérience; mais j'avais l'esprit troublé.

La 4e courbe, faite à 9 h. 15′, donna Kgm. 2,305, avec 21 soulèvements.

La 5e, à 9 h. 20′, donna Kgm. 2,395, avec 22 soulèvements.

La 6e, à 9 h. 25, donna Kgm. 2,380, avec 24 soulèvements.

Au lieu d'avoir une diminution dans la force des muscles, il se produisit une augmentation.

Les 4°, 5°, 6° courbes démontrent que la force augmenta presque du double, comparativement à celle de la 3° courbe normale.

La 7°, à 9 h. 30′, donna Kgm. 1,545, avec 15 soulèvements.

La discussion continuait vivement et j'étais dominé par un sentiment de rébellion.

La 8°, à 9 h. 35′, donna Kgm. 1,800, avec 20 soulèvements.

A ce moment, la discussion devint encore plus vive et je dus, malgré moi, inviter mon collègue à me laisser. L'examen du tracé dira dans quel état d'âme je me trouvais.

La 9° courbe, à 9 h. 40′, donna Kgm. 1,545, avec 14 soulèvements.

La 10°, à 9 h. 45′, donna Kgm. 2,360, avec 26 soulèvements.

La 11°, à 9 h. 50′, donna Kgm. 1,855, avec 21 soulèvements.

Je ne rapporte pas la suite de l'expérience; qu'il me suffise de dire que les courbes successives se maintinrent en-

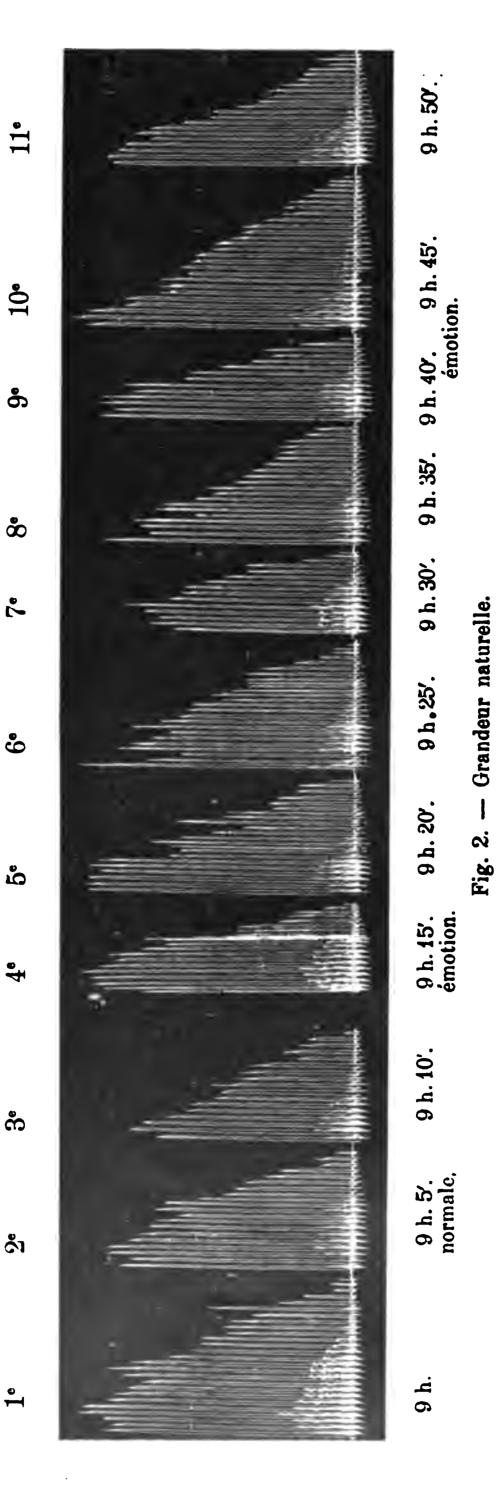


Fig. 2. — Grandeur naturelle.

core plus élevées que la 3e normale jusqu'à 11 h. 10', où je pris 30 grammes de sucre.

Il suffit de regarder les tracés de la fig. 2 pour voir quelle force a fait développer une émotion, bien que désagréable.

Si nous comparons maintenant le travail des huit dernières courbes, qui fut de Kgm. 16,085, avec celui des huit courbes faites dans les mêmes conditions et aux mêmes heures le jour précédent, 4 janvier, lequel fut de Kgm. 10,975, nous constatons que, sous l'influence de l'émotion, le doigt médius accomplit un travail d'un tiers plus considérable que le travail normal; nous observons le même fait si nous comparons le travail des jours suivants, 6 janvier, qui fut de Kgm. 12,360, 7 janvier, Kgm. 10,560, 8 janvier, Kgm. 10,975. Nous avons ainsi une mesure exacte de la proportion dans laquelle l'excitation du système nerveux a fait augmenter la force du muscle. L'augmentation fut de presque 6,000 Kgm. en 40 minutes.

Un fait notable, c'est que, le jour suivant, 6 janvier, je n'avais pas encore retrouvé mon calme; ce jour-là, en effet, la force développée dans les huit courbes était encore de Kgm. 12,360, au lieu de 10,560, qui est la moyenne normale.

Ces expériences démontrent que le système nerveux, quand il est excité par des émotions de diverse nature, influe sur la contraction musculaire, et que les muscles développent alors une force plus grande, qui peut atteindre le double et même le triple de la force normale.

Recherches viscosimétriques sur le sang en putréfaction (1).

NOTE PRÉVENTIVE du Prof. C. FERRAI.

(Institut de Médecine Légale de l'Université de Modène).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Depuis la publication de mes recherches sur la viscosité du sang asphyxique (2), lesquelles ont reçu de plusieurs côtés une si concordante confirmation, des circonstances indépendantes de ma volonté, et particulièrement l'absence des appareils nécessaires, m'ont obligé à retarder pendant quelque temps les études projetées. Une fois les obstacles surmontés, parmi les diverses recherches, une des plus intéressantes à faire me semblait celle qui concerne les modifications de la viscosité du sang en putréfaction, et c'est celle-ci que j'ai entreprise tout d'abord. Les résultats obtenus jusqu'à présent me semblent assez remarquables pour que j'en fasse l'objet d'une Note préliminaire.

En faisant mes recherches, j'ai cru opportun d'étudier aussi les modifications qui, avec le processus putréfactif, s'établissent dans la conductibilité électrique et dans la pression osmotique du sang corpusculé. Les belles recherches faites sur le sérum par Carrara (3), qui étudia la conductibilité électrique et la pression osmotique du sérum de sang en proie à la putréfaction, recherches qui ont révélé des faits très importants, rendaient encore plus justifié mon désir de coordonner aux recherches principales sur la viscosité du sang corpusculé, ces autres recherches parallèles.

---

(1) *Il Policlinico*, vol. XV-M., 1908.

(2) FERRAI, *Ricerche viscosimetriche sul sangue asfittico* (*Archivio di Fisiologia*, I, p. 492, 1904).

(3) CARRARA M., *Contributo allo studio della putrefazione del sangue* (*Pressione osmotica e conduttibilità elettrica*) (*Arch. per le Sc. Med.*, XXVI, p. 369, 1902).

J'indique brièvement la technique expérimentale que j'ai employée:

Pour la viscosimétrie, je me servais du tube viscosimétrique d'Ostwald, à capillaire vertical (fabrication Goetze). Différents auteurs préfèrent les tubes à capillaire horizontale; mais, à dire vrai, le tube d'Ostwald sert admirablement pour des recherches comparatives, et la constance des résultats, à parité de conditions de recherche, en est la preuve la plus manifeste.

Le thermostat dont je fais usage est un thermostat à eau, type Ostwald, maintenu à la température constante de 39° C, au moyen d'un thermorégulateur à toluol et d'un agitateur à double hélice mû par un petit moteur électrique. Je filtrais le sang défibriné sur de la laine de verre. J'indique les résultats obtenus avec le temps d'écoulement, sans calculer la valeur de η, car la multiplicité des expériences journalières rendait trop difficile de faire aussi des déterminations précises de poids spécifique; du reste, pour des recherches comparatives, le temps d'écoulement est un indice plus que suffisamment précis des variations de viscosité.

Pour la pression osmotique, j'ai recouru à la détermination de l'abaissement du point de congélation. J'ai employé un thermomètre de Beckmann divisé en centièmes de degré.

La température du mélange réfrigérant fut toujours tenue entre — 3° et — 4° C, excepté dans les déterminations avec du sang très putréfié, où il fut nécessaire d'abaisser davantage la température du réfrigérant. Le 0° était déterminé avec de l'eau redistillée bouillie.

Pour la conductibilité électrique, j'ai fait usage de la méthode de Kohlrausch. Le vase de résistance était un vase d'Arrhenius, dont j'ai platiné soigneusement les électrodes avec la méthode de Lummer et Kurlbaum. Le rhéostat, exactement vérifié, me permet d'intercaler des résistances de 1 à 11110 Ohm. Comme thermostat, j'ai employé un récipient cylindrique en fer zingué, maintenu à la température constante de 25° C, au moyen d'un thermorégulateur à toluol, et d'un agitateur mû par une turbine à eau. Les vases et les récipients étaient toujours lavés avec la méthode d'Abegg, à la vapeur fluente. La capacité du vase d'Arrhenius fut déterminée plusieurs fois avec une solution $\frac{N}{10}$ de KCl. Pour chaque détermination, on faisait des expériences répétées, en intercalant des résistances diverses, suivant la technique. J'apportais le plus grand soin à pratiquer chaque fois l'agitation du sang dans le vase de résistance, parce que la moindre négligence à ce sujet peut être

cause d'erreurs importantes. Les résultats sont indiqués en unités Ohm^{-1} $cm^{-1} \times 10^{-4}$.

Voici, résumés, les résultats des expériences:

26 février 1908. — Je prends, de la jugulaire d'un gros chien blanc, au moyen d'une aiguille-canule, à travers la peau, en conditions de stérilité, environ 200 cmc. de sang, que je défibrine avec soin en le battant avec des perles de verre et ensuite je filtre sur de la laine de verre:

a) conductibilité électrique spécifique κ, à 25° C $= 38,3 \times 10^{-4}$;

b) abaissement du point de congélation $\Delta = 0°,594$;

c) viscosité, à 39° C.

On fait, comme toujours ensuite, usage du tube I, pour lequel le temps d'écoulement de l'eau redestillée bouillie est, à 39° C, de 32″ 56.

Sang défibriné. Temps d'écoulement 2′ 43″ 52.

A 6 h. du soir, je mets ce sang, enfermé dans une Erlenmeyer bouchée, dans un thermostat à 37°, après l'avoir infecté avec une anse d'eau d'une conduite.

28 février 1908. — Le sang a pris une coloration encore plus foncée; on ne perçoit aucune odeur de putréfaction. 11 heures du matin.

c) viscosité. Temps d'écoulement: 4′ 36″ 20.

29 février 1908. — Le sang a pris une coloration encore plus foncée; il n'a pas d'odeur de putréfaction. 10 heures du matin.

a) $\kappa = 38,29 \times 10^{-4}$;

b) $\Delta = 0°,616$;

c) viscosité. 10′ 21″ 50.

1er mars 1908. — Après midi. Le sang est toujours foncé; lorsqu'on le fait glisser sur les parois du récipient il y laisse une trace opaque, de coloration tendant au carmin. Il dégage une odeur aromatique, qui n'est pas encore désagréable, et qui est donnée par un commencement de putréfaction.

a) $\kappa = 38,92 \times 10^{-4}$;

b) $\Delta = 0°,683$;

c) viscosité. 11′ 20″ 0.

2 mars 1908. — Après midi. Sur les parois, le sang laisse une trace moins opaque, de coloration carmin vif. L'odeur est devenue un peu désagréable.

a) $\kappa = 61,99 \times 10^{-4}$;

b) $\Delta = 0°,700$;

c) viscosité. 5′ 25″ 60.

3 mars 1908. — Après midi. L'aspect macroscopique du sang est semblable à celui du jour précédent. L'odeur de putréfaction est très manifeste.

a) $\kappa = 103{,}55 \times 10^{-4}$;

b) $\Delta = + 1^\circ{,}532$;

c) viscosité. 4′ 50″ 87.

4 mars 1908. — Après midi. La coloration du sang est devenue presque noirâtre; sur les parois du vase il laisse une tache transparente, de couleur carmin presque noir. L'odeur de putréfaction est très forte.

a) $\kappa = 138{,}72 \times 10^{-4}$;

b) $\Delta = 2^\circ{,}027$;

c) viscosité. 4′ 19″ 13.

A partir de ce jour, je suis obligé d'interrompre les recherches pour cause de maladie. Cependant, le 6, l'assistant volontaire, Ragazzi, fait une détermination viscosimétrique.

6 mars 1908. — *c)* viscosité. 4′ 12″ 60.

9 mars 1908. — Ce jour-là je reprends les recherches.

Le sang est noirâtre, couleur de poix. L'odeur de putréfaction est toujours forte et est devenue vireuse. Dans le liquide se sont séparés de petits blocs irréguliers, noirâtres, qui vont au fond.

a) $\kappa = 253{,}15 \times 10^{-4}$;

c) viscosité. 4′ 10″ 37.

10 mars 1908. — Le sang a le même aspect que le jour précédent.

b) $\Delta = 4^\circ{,}308$.

c) viscosité. 4′ 18″ 10.

A ce moment je crus opportun de mettre terme aux déterminations de viscosité, étant donnée la perte d'homogénéité du sang putréfié. Il me sembla bon, au contraire, vu les résultats obtenus, de répéter l'expérience, en essayant avec plus de fréquence les variations de viscosité, afin d'en déterminer plus exactement le cours, et en laissant de côté les déterminations de conductibilité électrique et de pression osmotique, sur lesquelles j'avais obtenu des données plus que suffisantes dans les expériences précédemment rapportées. Dans cette seconde série d'expériences, comme on peut le constater, le processus putréfactif se développa avec plus de rapidité.

15 mars 1908. — A 10 heures du matin, je fais, sur un gros chien, une saignée par la jugulaire; je défibrine le sang dans le récipient stérile

où je l'avais recueilli; je filtre sur de la laine de verre. Je prélève une portion stérile et je la mets dans le thermostat Ostwald pour la détermination viscosimétrique. J'infecte le reste avec une anse d'eau d'une conduite et, à 11 heures du matin, je le mets putréfier dans un thermostat à 37°, dans une Erlenmeyer fermée. — Les déterminations furent toutes accomplies avec le tube I, à la température de 39° C.

11 h. du matin. — 1e Détermination viscosimétrique. Sang stérile. Temps d'écoulement: 2'52"60.

5 h. du soir. — 2e Détermination. Sang infecté, *après 6 heures* de thermostat. Il a pris une coloration légèrement plus foncée. Temps d'écoulement: 2' 58" 57.

16 mars 1908. — 8 heures du matin. — 3e Détermination. *Après 21 heures* de thermostat. Le sang a une coloration foncée. On ne sent aucune odeur. Écoulement: 5' 45" 0.

4 h. du soir. — 4e Détermination. — *Après 29 heures* de thermostat. On commence à sentir une légère odeur aromatique, non encore désagréable. Écoulement: 12' 33" 20.

6 h. 1/2 du soir. — 5e Détermination. — *Après 31 h. 1/2* de thermostat, écoulement: 12' 46" 0.

17 mars 1908. — 9 h. 1/2 du matin. — 6e Détermination. — *Après 46 h. 1/2* de thermostat. Le sang est d'un rouge très foncé. Sur les parois du récipient, il laisse une trace opaque, de coloration légèrement carminée. L'odeur est devenue légèrement désagréable. Temps d'écoul.: 13' 47" 80.

5 h. 1/2 du soir. — 7e Détermination. — *Après 54 h. 1/2* de thermostat. Odeur de putréfaction nette et marquée. Le sang est beaucoup plus foncé, noirâtre. Sur le récipient, il laisse une trace presque transparente, de couleur nettement carmin. Temps d'écoulement: 6' 35" 0.

19 mars 1908. — 10 h. 1/2 du matin. — 9e Détermination. — *Après 95 h. 1/2* de thermostat. Dans le sang putréfié se sont séparés de petits blocs noirâtres qui se déposent au fond. Temps d'écoulement: 3' 45" 20.

20 mars 1908. — 5 h. 1/2 du soir. — 10e Détermination. — *Aprés 126 h. 1/2* de thermostat. Les petits blocs noirâtres sont plus abondants et constituent une couche au fond du récipient. Temps d'écoulement: 8' 45" 20.

Étant données les conditions du sang, il était hors de propos de faire des déterminations viscosimétriques ultérieures.

Je résume les deux séries d'expériences dans les deux tableaux et les deux graphiques suivants:

I. *Modifications de la conductibilité électrique, de la pression osmotique, de la viscosité du sang défibriné en putréfaction* (37° C.).

	Conductibilité électrique spécifique à 25° (exprimée en $Ohm^{-1} cm^{-1} \times 10^{-4}$)	Pression osmotique (exprimée par l'abaissement du point de congélation)	Viscosité à 39° (exprimée par le temps d'écoulement)
27 février (sang stérile) . . .	38,3	0°,594	2' 43" 52
28 » (sang en putréfaction)	—	—	4' 36" 20
29 » » »	38,29	0°,616	10' 21" 50
1 mars » »	38,92	0°,683	11' 20" 0
2 » » »	61,99	0°,700	5' 25" 60
3 » » »	103,55	1°,532	4' 50" 87
4 » » »	138,72	2°,027	4' 19" 13
6 » » »	—	—	4' 12" 60
9 » » »	253,15	—	4' 10" 37
10 » » »	—	4°,308	4' 18" 10

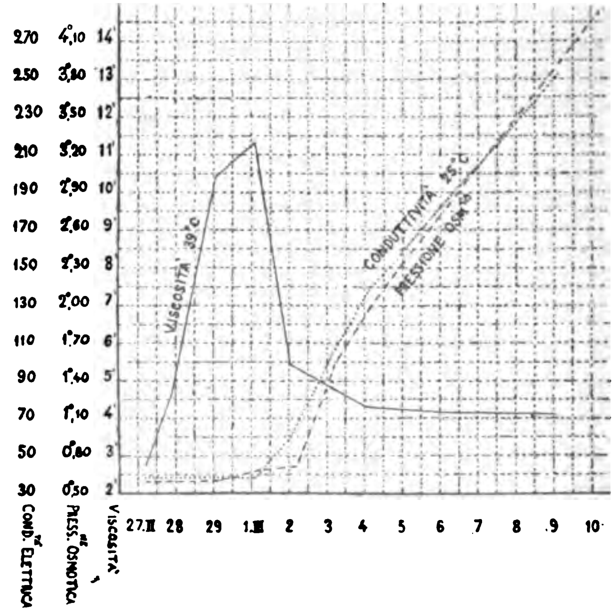


Fig. 1. — Modifications de la conductibilité électrique spécifique (exprimée en unités $Ohm^{-1} cm^{-1} \times 10^{-4}$), de la pression osmotique (exprimée par l'abaissement du point de congélation) et de la viscosité (exprimée par le temps d'écoulement) du sang défibriné en putréfaction.

II. *Modifications de la viscosité du sang défibriné en putréfaction, essayée à courts intervalles. — Tube I. — Temp. 39° C.*

1°	15 mars. Heures	11	(sang stérile)		Temps d'écoulement	2′ 52″ 60
2°	Après heures	6	de thermostat	et d'infection	»	2′ 58″ 57
3°	»	21	»	»	»	5′ 45″ 0
4°	»	29	»	»	»	12′ 33″ 20
5°	»	31 ¹/₂	»	»	»	12′ 46″ 0
6°	»	46 ¹/₂	»	»	»	13′ 47″ 80
7°	»	51 ¹/₂	»	»	»	10′ 44″ 80
8°	»	75	»	»	»	6′ 35″ 0
9°	»	95 ¹/₂	»	»	»	3′ 45″ 20
10°	»	123 ¹/₂	»	»	»	2′ 47″ 60

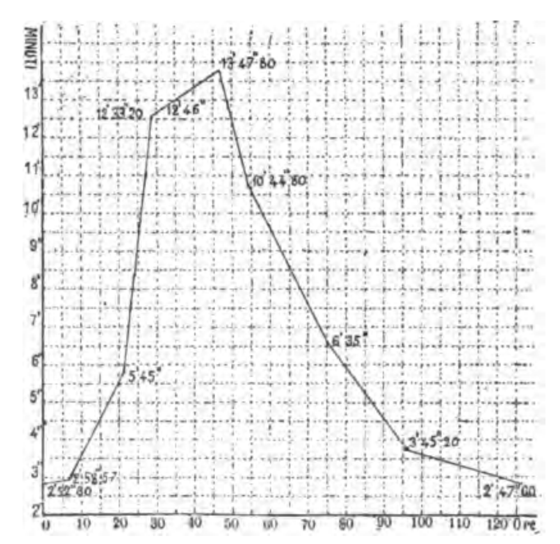


Fig. 2. — Modifications de la viscosité du sang défibriné en putréfaction, essayée à de courts intervalles (39° C.).

J'ai cru opportun de donner une démonstration graphique des deux séries d'expériences, au moyen de courbes, dans les fig. 1 et 2, qui donnent une idée très exacte du développement du phénomène.

Des tableaux et des courbes, il ressort d'une manière évidente que, dans le sang corpusculé, dès que commence la putréfaction,

il s'établit une augmentation énorme de la viscosité, à tel point que le temps d'écoulement peut devenir presque quintuple du temps originaire du même sang frais, stérile. Il est impossible de ne pas voir de quelle importance est ce phénomène, qui n'est pas l'expression de profonds changements de la constitution morphologique ou chimique du sang, et qui a même son terme quand les changements susdits deviennent manifestes, soit par les caractères macroscopiques et microscopiques du sang, soit par les variations de la conductibilité électrique et de la pression osmotique.

En effet, mes expériences démontrent que la conductibilité électrique et la pression osmotique suivent, dans le sang défibriné en putréfaction, des variations tout à fait semblables à celles qui ont été rencontrées par Carrara dans le sérum de sang. Puisque le Δ du sang est de bien peu différent de celui du sérum respectif, les variations de Δ pour le sang ressemblent, sont presque identiques, à celles qui ont été démontrées dans le sérum. Pour la conductibilité électrique, les choses procèdent un peu différemment: dans le sang, elle est de beaucoup moindre que dans le sérum; le sang de l'expérience I présentait une conductibilité exprimée par $38{,}3 \times 10^{-4}$, tandis que la conductibilité spécifique du sérum du même sang était $130{,}0 \times 10^{-4}$. Ainsi donc, alors même que la putréfaction est avancée, la conductibilité électrique spécifique du sang, tout en augmentant, se maintient inférieure à celle du sérum; et c'est seulement dans des périodes encore plus avancées (dans mes expériences, au bout de 6 jours à 37° C) qu'elle égale cette valeur, pour la dépasser ensuite rapidement et de beaucoup.

A part cette diversité, et à part le fait que, dans mes expériences, le phénomène s'est développé avec une rapidité beaucoup plus grande, à cause de la température plus élevée à laquelle le sang était soumis, dans ses lignes générales ce phénomène s'est présenté identique. Il existe une période dans laquelle le sang aussi bien que le sérum, bien qu'étant souillés et en proie à des processus putréfactifs, ne modifient pas, du moins sensiblement, leur pression osmotique et leur conductibilité électrique spécifique. Les phénomènes protéolytiques et désagrégatifs qui sont cause de ces profondes variations, de cette énorme augmentation de l'une et de l'autre, ne se produisent donc pas avec le commencement de la putréfaction, mais seulement dans une période un peu avancée de celle-ci, quand ses caractères organoleptiques sont pleinement développés.

La modification de la viscosité a un cours tout différent. Avant

tout, si elle augmente, elle aussi, comme la pression osmotique et la conductibilité électrique, son augmentation, contrairement à celle de ces dernières, n'est pas indéfinie, mais elle décroît promptement. En second lieu, et spécialement, l'altération de la viscosité est un phénomène très précoce. Déjà au bout de quelques heures, alors que rien ne révèle encore à l'odorat et à la vue (à part une coloration un peu plus foncée) les altérations du sang, celui-ci devient plus visqueux, et la viscosité augmente avec une rapidité exceptionnelle, qui est parfaitement exprimée par les courbes que j'ai construites. Le phénomène, après avoir atteint son acmé dans un moment ou les altérations putréfactives sont à peine commencées, et où — circonstance à observer — ni la pression osmotique, ni la conductibilité électrique spécifique n'ont subi aucune variation appréciable, décroît promptement, avec presque autant de rapidité, à mesure que les altérations putréfactives deviennent plus intenses. C'est à ce moment, comme nous le révèle l'examen microscopique, que se développent les plus intenses phénomènes d'hématolyse. Et c'est pendant que la viscosité décroît rapidement, quand elle est presque revenue à ce qu'elle était à l'origine, que les variations de la pression osmotique et de la conductibilité électrique commencent à devenir importantes, et que l'ascension des courbes qui les expriment devient nettement manifeste.

Les courbes de la fig. 1 sont très démonstratives à ce sujet.

Je fais, en ce moment, des recherches ultérieures sur les plus précises et les plus fines particularités de ce cours de la viscosité dans le sang putréfié; mais je crois opportun d'en rapporter, dès maintenant, quelques-unes qui servent à mieux éclairer le phénomène.

Il importait avant tout d'établir quel était le mode de se comporter du sérum de sang; j'ai pratiqué l'expérience suivante:

28 mars 1908. — Sérum de sang d'agneau: limpide, très légèrement coloré par l'hémoglobine, stérile.

La conductibilité électrique spécifique de ce sérum est: $\kappa^{25°} = 132,3 \times 10^{-4}$. L'abaissement du point de congélation est: $\Delta = 0°,602$. La viscosité (Tube I. Temp. 39° C.) = 42″ 20.

J'infecte ce sérum avec une anse d'eau d'une conduite et je le mets dans le thermostat à 37° à 6 h. du soir.

29 mars. — 10 h. du matin. Le sérum est toujours presque limpide, un peu plus opalescent, jaune foncé. On perçoit une légère odeur aromatique. Des préparations en goutte pendante et des préparations

colorées démontrent la présence de rares microorganismes. Je ne filtre pas.

2° Détermination. — Temps d'écoulement: 42″ 20.

30 mars. — 10 h. du matin. Le sérum est devenu un peu trouble; il contient quelques flocons très fins. Sa coloration est devenue jaune verdâtre sale. L'odeur est celle de la putréfaction, mais pas encore très désagréable. L'examen microscopique permet de rencontrer de très nombreux microorganismes. Je filtre deux fois sur de la laine de verre.

3° Détermination. Temps d'écoulement: 42″ 50.

Du même sérum je détermine: $\kappa^{25°} = 132{,}6 \times 10^{-4}$ et $\Delta = 0°{,}610$.

Cette expérience démontre avec clarté que la viscosité du sérum de sang, au commencement du processus putréfactif, alors que la conductibilité électrique spécifique et la pression osmotique n'ont encore subi aucune modification digne de remarque, ne présente pas d'altération importante; que, par conséquent, le phénomène de l'augmentation putréfactive de viscosité est propre du sang corpusculé.

J'ai fait deux autres expériences avec du sang laqué.

A) 15 mars 1908. — Je prends 8 parties de sang frais, défibriné, de chien, 12 parties d'eau distillée stérilisée. Quand le sang est entièrement laqué, j'en détermine la viscosité, en me servant d'un tube viscosimétrique à capillaire de calibre très étroit: Tube II. Température 39° C. Temps d'écoulement: 8′ 3″ 40.

Je mets ce sang dans un thermostat à 37° à 6 h. du soir, après l'avoir infecté avec une anse d'eau d'une conduite.

16 mars. — Le même sang laqué a pris une coloration foncée, tirant sur le chocolat. On perçoit une très légère odeur de putréfaction. 11 h. du matin. Tube II. 39° C. Temps d'écoulement: 7′ 47″ 20.

B) 2 avril. — J'essaye la viscosité de sang défibriné de bœuf, stérile. Tube I. 39° C. Temps d'écoulement: 2′ 41″ 20.

Je rends le même sang laqué au moyen de trois congélations et liquéfactions successives (à —10°); j'en essaye de nouveau la viscosité, qui est = 3′ 27″ 20.

A 6 h. du soir, je mets ce sang laqué dans le thermostat à 37°, après l'avoir infecté avec une anse d'eau d'une conduite.

3 avril. — 10 h. du matin. Le sang est devenu de couleur beaucoup plus foncée, mais toujours carmin; il est limpide et il a une odeur de putréfaction peu manifeste. Temps d'écoulement: 3′ 14″ 33.

En même temps qu'elles laissent entrevoir, dans le mode de se comporter de la viscosité du sang laqué, quelques particularités qui doivent être étudiées comme elles le méritent, ces deux expériences donnent aussi la preuve que, dans le sang laqué, soit par dilution, soit par congélation, on n'observe nullement, à la suite de la putréfaction, le phénomène qui se produit dans le sang défibriné où l'hémoglobine n'a pas abandonné les stromas corpusculaires.

Pour résumer les résultats obtenus jusqu'à présent avec mes recherches, je puis donner les conclusions suivantes:

1° la viscosité du sang défibriné, très peu de temps après que celui-ci a été infecté et placé dans le thermostat (7 ou 8 heures à 37° C), présente une augmentation qui, par une ascension très rapide, devient très grande, jusqu'à constituer une viscosité quadruple ou quintuple de la viscosité originaire. Après être restée pendant peu de temps à un *maximum*, l'augmentation décroît avec presque autant de rapidité, jusqu'à atteindre à peu près le degré initial;

2° l'énorme augmentation de la viscosité se produit dans la période tout à fait initiale de la putréfaction, avant qu'on en apprécie les caractères organoleptiques, et avant qu'il se produise des phénomènes hémolytiques; la brusque descente de la courbe de la viscosité coïncide avec le commencement et l'accentuation de ces caractères et phénomènes;

3° la conductibilité électrique spécifique et la pression osmotique du sang défibriné soumis à la putréfaction subissent les mêmes variations que dans le sérum également en putréfaction; c'est-à-dire qu'elles restent presque sans changement dans la période initiale de la putréfaction et qu'elles atteignent ensuite, par une ascension très rapide, des multiples de la valeur initiale, dès que les phénomènes de putréfaction deviennent accentués;

4° le phénomène de l'augmentation de la viscosité se développe donc et s'épuise presque entièrement avant que les variations de la pression osmotique et de la conductibilité électrique spécifique deviennent manifestes;

5° le phénomène de l'augmentation de la viscosité ne se produit pas dans le sérum de sang soumis à la putréfaction, comme aussi dans le sang laqué, soit par adjonction d'eau, soit par des congélations et des liquéfactions successives.

REVUE DE PHYSIOLOGIE

par le Dr **M. CAMIS**,

Assistant à l'Institut de Physiologie de l'Université de Pise.

---

1. — U. LOMBROSO.

Sur l'absorption des acides gras et des savons (1).

Le problème de l'absorption de la graisse neutre est toujours hérissé de difficultés. Presque tous admettent maintenant que, avant d'être absorbée, la graisse doit se dédoubler en acide gras et en glycérine; mais la question de savoir si l'acide gras dissous dans la bile est simplement absorbé comme tel ou bien s'il doit d'abord se transformer en savon, est beaucoup plus discutée. D'après ses expériences, exécutées sur des chiens pourvus de fistules intestinales à la Vella, en portant dans l'anse des solutions d'acide oléique dans de la bile, ou d'acide oléique dissous et en partie émulsioné, ou bien des savons, l'A. conclut que l'on peut écarter l'opinion de Munch. Cet auteur estime que la quantité d'alcali sécrétée avec le suc entérique est insuffisante pour saponifier les graisses de l'alimentation; mais les quantités de suc que l'on obtient d'une anse de Vella directement stimulée démontrent que cette évaluation était inférieure à la réalité, car la quantité de sécrétion entérique qu'il pouvait recueillir se rapprochait beaucoup de celle qui est nécessaire pour transformer tout l'acide gras en savon.

---

2. — P. MARFORI.

Sur les composés organiques du phosphore *(2e Communication)* (2).

L'acide phosphoglycérique, injecté sous la peau, exerce, comme les glycérophosphates, une action stimulante sur les processus de l'échange matériel.

---

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1908, V, p. 294-307.
(2) *Ibidem*, 1908, V, p. 207-216.

On trouve en effet, dans les urines, une quantité de phosphates même supérieure à celle qui devrait résulter de l'acide phosphoglycérique injecté.

En administrant du phosphore sous forme de lécithine, soit par la bouche, soit sur la peau (expériences sur des chiens), le phosphore est retenu par l'organisme et assimilé. Les injections de lécithine déterminent une augmentation relative et absolue dans les éliminations des produits azotés de l'urine.

L'importance pratique des injections de lécithine est limitée par le fait que, chez l'homme, on ne peut en injecter que de très petites quantités.

---

3. — P. SISTO.

Recherches sur la lactase (1).

Continuant ses précédentes recherches sur cette question (2) et les étendant à l'espèce humaine (enfants à la mamelle et adultes) l'A. a toujours pu rencontrer la présence de lactase dans les fèces, alors même que la diète était depuis quelque temps (110 jours) privée de lait, tandis qu'il n'en trouva pas dans le méconium des nouveau-nés qui n'avaient encore pris aucun aliment. Il trouva que la lactase est toujours présente, même chez les individus affectés de diarrhée; et il établit, en expérimentant sur un chien, que la sécrétion et l'activité de la lactase ne sont pas abolies par l'absence de bile dans l'intestin, comme l'avaient cru, au contraire, Frouin et Porcher.

---

4. — U. LOMBROSO.

Sur la survivance possible des pigeons à la ligature et à la section des trois conduits pancréatiques (3).

L'observation que les pigeons opérés de ligature des trois conduits pancréatiques meurent tous, et l'interprétation adoptée, que la mort dépend de l'absence de la fonction digestive du suc pancréatique, induisirent l'A. à rechercher si la vie de l'animal est compatible avec la ligature des conduits pancréatiques, lorsqu'on empêche la dégénérescence des éléments parenchymateux du pancréas.

Il a accompli ses expériences en pratiquant la ligature en deux temps, c'est-à-dire en laissant s'écouler une période de temps, variant de un à

---

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1907, V, p. 42-49.
(2) Voir *Arch. it. de Biol.*, t. XLVIII, p. 163.
(3) *Rend. R. Accad. Lincei*, 1907, XVI, serie 5ª, 2° sem., p. 214-218.



deux mois, entre la ligature du conduit postérieur et celle des deux conduits antérieurs, laissant ainsi, aux éléments du lobe postérieur, le temps d'accomplir ce processus de *restitutio ad integrum*, que de précédentes recherches ont fait connaître. De cette manière, et ayant pu obtenir dans quelques cas la survivance des pigeons à la ligature des trois conduits, l'A. apporte une nouvelle preuve à la doctrine que les éléments parenchymateux du pancréas accomplissent, outre la fonction sécrétoire externe, une autre fonction (sécrétoire interne), nécessaire pour maintenir en vie les pigeons.

5. — C. FOÀ.

Sur la réaction du contenu gastro-intestinal du chien durant la digestion du lait et de la viande (1).

Ces recherches ont pour but de réfuter les objections soulevées par U. Lombroso contre un précédent mémoire de l'Auteur, touchant les causes de l'acidité dans le suc gastro-intestinal. Quelques heures après avoir administré le repas à un chien (viande maigre ou lait), l'A. sacrifie l'animal, isole, au moyen de ligatures, les diverses portions du tube digestif, et en examine le contenu filtré avec divers indicateurs. Après un repas de viande, il trouve un contenu à réaction acide (plus faible dans l'intestin), qui serait dû, suivant l'A., exclusivement à de l'HCl lié avec les substances protéiques. Dans l'alimentation lactée, le suc gastrique serait rendu acide par l'acide lactique; le suc intestinal, principalement par l'acide chlorhydrique lié, mais peut-être aussi, en très petite partie, par des acides gras faibles dus à la digestion du lait.

6. — U. LOMBROSO.

Sur la réaction acide du contenu intestinal (2).

Dans cette note polémique, l'A. combat les arguments apportés par C. Foà en faveur de sa thèse sur les causes de l'acidité dans le contenu gastro-intestinal. L'A. observe que le fait de trouver acide le contenu intestinal après en avoir chassé le CO_2, n'exclut pas que celui-ci également contribue à sa réaction acide normale, car, comme il y a d'autres causes reconnues d'acidité, cette simple observation qualitative ne résout pas la question.

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1907, p. 31-41.
(2) *Ibidem*, 1908, V, p. 314-316.



Il soutient que le fait de ne pas avoir constaté la présence d'acides gras après l'administration de viande fait supposer quelque défaut de technique (probablement les acides gras n'avaient pas passé par le filtre), car, dans la viande administrée, il existait une certaine quantité de graisse, qui, on devrait l'admettre, aurait été directement absorbée comme émulsion.

L'A. en revient à conclure que la réaction acide du contenu intestinal ne doit pas être attribuée seulement à l'HCl lié.

---

7. — R. SPARVOLI.

Sur l'innervation segmentaire de la peau chez les oiseaux (1).

Dans ces recherches, l'A. a cherché à déterminer — d'une manière analogue à ce qui a été fait par d'autres pour les poissons, les amphibies et les mammifères — la distribution cutanée des fibres sensitives des nerfs spinaux. L'animal choisi pour ces recherches fut le pigeon, et la technique suivie pour attaquer la moelle épinière fut celle qui a été indiquée par Trendelenburg. Il résulte des expériences de l'A. que, chez le pigeon aussi, comme chez le chien, dans la région thoracique du corps, les fibres sensitives des nerfs spinaux se distribuent dans des territoires fermés et continus qui entourent le corps comme d'une ceinture. Dans un cas heureux d'isolement d'un dermatome, il trouva une zone sensible continue, en forme de triangle, dont la base se trouvait près de la ligne médiane dorsale et dont le sommet atteignait presque la ligne médiane ventrale.

---

8. — W. KOLFF.

Sur la physiologie du cœur des poissons téléostéens (2).

Les observations de l'A. concernent différents points de la physiologie du cœur, et elles furent faites sur le *Barbus fluviatilis*, sur le *Telestes muticellus* et sur l'*Anguilla vulgaris*. Plusieurs facteurs coopèrent à la circulation sanguine chez ces animaux, venant en aide à la faible force propre du cœur; tels sont la pression négative endothoracique, qui est augmentée par les systoles cardiaques, les mouvements respiratoires et la contraction musculaire (natation). La fréquence cardiaque, chez le *Barbus*

---

(1) *Archivio di Anatomia e di Embriologia*, 1907, VI, p. 469-481 (avec 5 fig. dans le texte).

(2) *Rend. R. Accad. dei Lincei*, 1907, vol. XVI, serie 5ª, 2° sem., p. 479-490 (avec 5 fig. dans le texte).



et chez le *Telestes*, est assez régulière et toujours moindre que la fréquence respiratoire; chez l'anguille, au contraire, la fréquence est plus régulière et toujours plus grande que la fréquence respiratoire.

Dés stimulus périphériques déterminent facilement une modification réflexe de la fonction cardiaque. La section bilatérale du vague abolit ces réflexes. Le vague montre aussi, chez les Téléostéens, qu'il est le nerf diastolique.

---

9. — Z. TREVES et G. SALOMONE.

Sur l'action de l'acide nitreux sur les substances albumineuses (1).

Les produits que l'on obtient par l'action de l'acide nitreux sur les fonctions albumineuses sont probablement des diazodérivés; on ne peut dire cependant si ceux-ci dérivent de groupes atomiques préexistant dans la molécule albumineuse, ou bien de produits intermédiaires qui se forment durant le développement de la réaction.

Ces diazodérivés présentent encore, bien qu'à un degré moindre, toutes les réactions de la molécule albumineuse: traités par de l'alcali ou de l'eau bouillante, ils se décomposent en substances qui donnent nettement la réaction violette du biurète. Il est difficile d'admettre que la réaction du biurète dépende de la présence de groupes $CO\text{-}NH_2$, car ceux-ci sont décomposés par l'acide nitreux, et la réaction du biurète est offerte encore par les diazodérivés qui en dérivent. On peut exclure que les substances décrites comme diazodérivés soient des produits d'addition de la molécule albumineuse avec HNO_2.

---

10. — S. BAGLIONI et G. FEDERICO.

Contributions à la physiologie générale du cœur.
L'action physiologique de l'urée sur le cœur des vertébrés (2).

Les Auteurs ont expérimenté, sur le cœur isolé de crapaud, l'action de l'urée, et ils ont observé qu'elle détermine, dans l'activité cardiaque, des changements qui diffèrent de ceux que l'on observe en altérant, avec du Na Cl ou de la saccharose, la concentration moléculaire du liquide nutritif. Ces changements dus à l'urée consistent en une augmentation de hauteur de la phase systolique et en une augmentation de sa durée, ainsi qu'en un ralentissement du rythme; faits qui indiqueraient une exaltation de

(1) *Biochemische Zeitschr.*, 1907, VII, p. 11-23.
(2) *Zeitschr. f. allgem. Physiol.*, 1907, VI, p. 481-492 (avec une planche).



l'activité désassimilatrice dans le myocarde. L'action stimulante de l'urée peut conduire, probablement par épuisement ou par fatigue, à l'arrêt du rythme cardiaque. L'arrêt a lieu le plus souvent dans une phase diastolique ou semidiastolique.

---

11. — A. HERLITZKA.

Recherches chronologiques sur les mouvements volontaires bilatéraux (1).

Au moyen de nombreuses observations faites sur lui-même, l'A. a recherché s'il existe une simultanéité dans les mouvements que nous exécutons des deux côtés, avec l'intention de les exécuter en même temps, et en croyant le faire.

Le mouvement étudié était celui qui est exécuté par les deux index, sur deux touches qui ouvraient un circuit dans lequel était intercalé un signal écrivant. Il ressort des observations de l'A. que la simultanéité n'existe presque jamais. Dans la grande majorité des cas, l'index gauche retarde sur le droit, et le retard est en moyenne de m″ 0,014.

En admettant que l'impulsion volitive pour les mouvements des doigts parte d'un centre intellectif non spécifique, et que, de celui-ci, il arrive à la zone psycho-motrice, l'A. croit que le retard observé est dû à la longueur plus grande de la voie que l'impulsion motrice doit parcourir pour arriver aux muscles du membre gauche.

---

12. — L. RONCORONI.

Sur la pression osmotique des organes.
II. La pression osmotique du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs et des muscles de lapin (2).

La méthode adoptée par l'A. pour déterminer la pression osmotique des organes est celle qui a été proposée par Sabbatani, et qui consiste à déterminer — au moyen de mesures de conductibilité électrolytique — les variations de concentration des liquides dans lesquels est plongé l'organe en examen.

Les valeurs de tonicité trouvées dans les différentes parties du système nerveux, et pour les muscles, sont comprises entre gr. éq. 0,160 et 0,170

---

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1908, V, p. 277-284 (avec 1 fig. dans le texte).
(2) *Ibidem*, 1908, V, p. 308-313.



de NaCl par litre. La comparaison de la concentration moléculaire dans les centres nerveux, dans les nerfs et dans les muscles, obtenue avec la méthode susdite, et de celle du sérum du sang, déterminé cryoscopiquement, démontre que la toxicité est légèrement plus grande dans les premiers que dans le dernier (gr. éq. 0,004 de NaCl par litre).

---

13. — A. STEFANI.

Action du vague sur les échanges et sur la température interne (1).

Dans cette note synthétique, le Prof. Stefani résume le résultat des diverses recherches exécutées dans son laboratoire relativement à l'influence du vague sur l'échange.

Ces recherches sont: celles de Vasoin et de Farini, selon lesquelles le vague empêche, chez les grenouilles, la transformation du glycogène, qui est favorisée par les températures élevées; celles de Soprana concernant l'action inhibitrice que le vague exerce sur la production de CO_2; et celles de Pari, relatives à l'inhibition que le vague exerce dans des conditions déterminées, sur la production de la chaleur. De toutes ces expériences, il résulte que le vague doit être regardé comme le régulateur de toutes les fonctions fondamentales pour la vie des animaux supérieurs, quand, à celles qui viennent d'être mentionnées, s'ajoutent les actions connues qu'il exerce sur la circulation, la respiration et la digestion.

---

14. — A. HERLITZKA.

Sur la « saveur métallique », sur la sensation astringente et sur la saveur des sels (2).

Des recherches de l'A., il résulte que ce qu'on appelle la *saveur métallique* ne doit pas être regardé comme une sensation de nature gustative, mais comme une sensation olfactive. La sensation astringente, au contraire, est due à une altération des terminaisons nerveuses tactiles.

Les éléments dont les sels donnent une saveur métallique sont peu nombreux; ils appartiennent à tous les groupes, excepté au septième, et à des séries supérieures à la troisième.

La sensation métallique est donnée seulement par des sels qui contiennent des cathions élémentaires du métal, et elle est due seulement à l'ion dis-

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1908, V, p. 285-293.
(2) *Ibidem*, 1908, V, p. 217-242.



socié. La saveur des cathions, à part l'H ion, est toujours amère ou douce. La saveur d'un sel est amère ou douce, quand, dans celui-ci, le cathion domine; elle est salée quand l'anion y domine. Il y a cependant aussi des saveurs mixtes.

---

15. — B. TARUGI et G. TOMASINELLI.

Constantes physico-chimiques de la sueur de l'homme obtenue avec le bain de lumière (1).

La méthode suivie par les Auteurs pour recueillir une abondante quantité de sueur est suffisamment indiquée dans le titre. D'après ces observations, la densité de la sueur serait de 1,005 à 1,010. Les substances solides seraient de 15,42 $^0/_{00}$ et les cendres de 6,7 $^0/_{00}$.

La concentration moléculaire moyenne répond à un $\Delta = 0{,}52$; elle va en diminuant de la première période d'expérience à la seconde et de la seconde à la troisième, tandis que la conductibilité spécifique diminue bien de la 1e à la 2e période, mais reste constante ou tend à augmenter de la 2e à la 3e.

---

16. — I. SIMON.

Recherches sur la coagulation des albumines.

II. *Variations physico-chimiques du sérum par adjonction d'acétone.*
III. *Id. id. id. id. d'alcool méthylique* (2).

L'A. continue, dans ces deux notes, l'étude déjà commencée précédemment à propos de l'alcool éthylique. L'adjonction d'acétone au sérum de sang, en quantité graduellement croissante, qui donne lieu à un mélange d'abord limpide, puis opalescent et trouble, finit par déterminer la précipitation des albumines. Parallèlement, comme il est naturel de le penser, la filtrabilité du mélange et les propriétés physico-chimiques des liquides filtrés se modifient. Les propriétés étudiées par l'A. sont la densité, la viscosité, la coagulabilité, la concentration moléculaire, la quantité pour cent de précipité.

Ces mêmes propriétés furent aussi étudiées par l'A. après l'adjonction d'alcool méthylique; de ces deux groupes de recherches, il a réuni les résultats dans des courbes où les variations des propriétés physico-chimiques sont exprimées en fonction de la concentration d'acétone ou d'alcool méthylique.

---

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1908, V, p. 580-590 (avec 1 fig. dans le texte).
(2) *Ibidem*, 1908, V, p. 394-401 et 402-406 (avec 2 fig. dans le texte).

17. — I. SIMON.

Recherches sur la coagulation des albumines.

IV. *Variations physico-chimiques du sérum par adjonction d'alcool propylique.*
V. *Id. id. id. id. id. allylique.*
VI. *Résumé critique de l'action coagulante des alcools sur le sérum* (1).

Les variations obtenues dans le sérum par adjonction d'alcool propylique sont analogues à celles que l'on obtient avec les autres alcools. Seule, l'augmentation de la viscosité, déterminée par de petites quantités de cet alcool — insuffisantes pour déterminer une précipitation — est beaucoup plus grande que celle qu'on obtient avec les autres alcools, ou avec l'acétone, ou avec les sels de métaux lourds. L'alcool allylique, comme le précédent, donne, pour de petites quantités, un caillot gélatineux, et, pour des quantités plus grandes, des caillots floconneux; la formation précoce du caillot gélatineux a empêché l'A. d'étendre beaucoup les recherches sur l'action de cet alcool. Dans la dernière note, l'A. résume les conclusions générales de toutes les précédentes recherches et il ajoute quelques considérations sur la question.

18. — O. SCARPA.

Une nouvelle forme de viscosimètre à écoulement (2).

L'A. propose une nouvelle forme de viscosimètre, dont l'avantage serait de rendre les déterminations indépendantes de la connaissance exacte de la densité des liquides en examen et d'éliminer les erreurs dues à la mesure imparfaite du volume de liquide que l'on place dans le viscosimètre et celles qui sont dues à la capillarité.

19. — C. FOÀ.

Sur les facteurs qui déterminent la croissance et la fonction de la glande mammaire (3).

L'A. traite le problème indiqué dans le titre à différents points de vue, en commençant par le contrôle de quelques expériences de Starling et de Lane Claypon; il a pu obtenir le développement des mamelles chez une

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1808, V, p. 470-476; 477-478 et 479-492 (avec 2 graphiques dans le texte).
(2) *Ibidem*, 1908, V, p. 375-380 (avec 3 fig. dans le texte).
(3) *Ibidem*, 1908, V, p. 520-532 (avec 3 fig. dans le texte).

lapine qui n'avait pas encore été fécondée et le commencement d'une sécrétion lactée au moyen de l'injection d'extrait de fœtus bovins, confirmant ainsi la non spécificité des hormons; le même extrait ne manifesta pas son action après avoir été tenu dans un autoclave à 110°.

L'A. obtint des résultats négatifs d'expériences faites dans le but de voir: *a)* si l'injection d'extraits fœtaux a une action inhibitrice sur la sécrétion lactée; *b)* ce qu'il en est d'une mamelle allaitante, ou développée mais non fonctionnante, quand elle est transplantée chez des animaux en diverses conditions (cobayes en gestation, non fécondées, nourrices).

Enfin l'A. a exécuté une expérience en faisant circuler dans une mamelle de chèvre (nourrice) le sang d'une chèvre non fécondée et dans l'autre le sang d'une chèvre nourrice. La sécrétion se montra égale comme quantité et comme composition dans les deux mamelles, faisant voir ainsi que la phase catabolique de la sécrétion n'a besoin d'aucune substance spéciale contenue dans le sang d'animal qui nourrit.

---

20. — C. FOÀ.

Sur l'origine de la lactose du lait (1).

Dans le but de rechercher quelles sont les substances, circulant dans le sang, qui donnent origine à la lactose du lait, l'A. a institué une série d'expériences pour déterminer les hydrates de carbone contenus dans le sang normal et dans le sang de femelle nourrice, après que des expériences préliminaires lui avaient montré qu'il n'existait ni glycosurie, ni hyperglycémie, chez des chèvres auxquelles il avait extirpé les mamelles dans la période d'allaitement.

Les résultats de ces recherches analytiques sont: *a)* que les principaux hydrates de carbone contenus dans le sang normal sont la glycose, le glycogène et un groupe carbohydrate lié à la séroglobuline; *b)* que, dans le sang de femelle nourrice, se trouvent les mêmes hydrates de carbone, et dans les mêmes proportions, et qu'il n'en existe pas d'autres (galactose ou lactose).

Enfin l'A. a comparé le contenu en carbohydrates du sang carotidien avec celui du sang qui sort des veines de la mamelle sécrétante, et il a trouvé, dans ce dernier cas, une notable diminution de glycose et du groupe lié aux substances protéiques, mais non de glycogène. Il résulterait aussi, d'une autre expérience, que, outre la lactose et un peu de glycogène, la mamelle fonctionnante contient un autre hydrate de carbone lié à une substance protéique et un autre invertible, différent des précédents.

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1908, V, p. 533-556.



21. — G. CESANA.

Action de la gélatine β sur la coagulation du sang (1).

La gélatine chauffée à 140° perd la propriété de gélifier en refroidissant. L'A. a étudié si cette modification fait perdre à la gélatine ses propriétés coagulantes sur le sang. Soit *in vitro*, soit *in vivo*, la gélatine β accélère la coagulation du sang presque autant que la gélatine α. L'action coagulante de la gélatine ne peut s'expliquer exclusivement par son acidité ou par son contenu en sels, car, alors même que l'on modifie ces facteurs, elle conserve son pouvoir, auquel participe probablement son action délétère sur les plaquettes.

22. — G. ROSSI.

Sur une protéase contenue dans la glande sous-maxillaire du *Mus decumanus* et du *Mus musculus* (2).

Les glandes sous-maxillaires de quelques rongeurs présentent des canalicules glandulaires qui n'appartiennent pas au type muqueux, tout en étant différents aussi du type séreux. L'A. a observé que, dans l'extrait de ces glandes, de petits cubes d'albumen d'œuf cuit ou de la gélatine solidifiée sont dissous d'une manière évidente, tandis qu'ils ne le sont pas par l'extrait de la glande rétrolinguale et de la glande parotidienne. L'A. met cette action en rapport avec l'existence, dans les glandes sous-maxillaires, d'un enzyme protéolytique et, probablement, avec les éléments morphologiques particuliers rappelés plus haut.

23. — G. ROSSI.

Sur la localisation particulière, dans les cellules de l'épithélium intestinal, de substances qui dissolvent l'acide oléique (3).

En étudiant, sur des coupes d'intestin de grenouille, de chien, de rat, fixées en formaline, la pénétration d'acides gras (oléique) dans l'épithélium intestinal, l'A. a observé l'accumulation de l'acide gras (non de la graisse neutre) dans des granules situés dans la portion distale de la cellule. La bile facilite beaucoup la pénétration d'acide gras.

La propriété de l'ourlet cellulaire et du protoplasma, de se charger

(1) *Arch. di Fisiologia*, 1908, V, p. 425-428.
(2) *Ibidem*, 1908, V, p. 371-374.
(3) *Ibidem*, 1908, V, p. 381-393.

d'acides gras — dans une plus large mesure pour le protoplasma que pour l'ourlet —, disparaît, lorsqu'on traite par de l'éther ou par du xylol; et cela démontre que cette propriété est due à une substance — dissolvante de l'acide gras — qui est éliminée par l'éther et par le xylol.

La présence de ce dissolvant dans les granules mentionnés a probablement de l'importance dans les processus synthétiques qui se développent dans l'épithélium vivant et qui représentent le fait essentiel de l'absorption.

---

24. — B. MORPURGO.

Sur la parabiose de Mammifères de sexe différent (1).

Des rats blancs de sexe différent, unis au moyen d'une ample cœlostomie latérale, à l'âge de 35-40 jours, se développent normalement avec les caractères de leur sexe. Les femelles peuvent engendrer.

On n'observe pas de phénomènes de coordination dans les mouvements des deux individus unis. Des exemplaires moins robustes, unis à de plus robustes, dépérissent rapidement, présentent un retard très marqué dans le développement du squelette et meurent au bout de quelques semaines de parabiose.

---

25. — U. LOMBROSO.

Sur les éléments qui accomplissent la fonction interne du pancréas (2).

Dans cette revue synthétique, l'A. prend en considération la découverte de v. Mering et Minkowski, que, au pancréas appartient aussi la fonction du régler l'échange des hydrates de carbone. Il expose d'abord les données anatomo-pathologiques, dont on n'a pu retirer que bien peu de faits concluants, et ensuite les données expérimentales. De ces dernières, quelques-unes reposent sur la méthode qui consiste à empêcher l'écoulement de la sécrétion pancréatique externe, d'autres sur celle qui a pour but de déprimer ou d'exalter par quelque moyen la sécrétion interne du pancréas.

Après avoir discuté la doctrine de ceux qui nient l'existence d'une sécrétion interne du pancréas, l'A. fait un résumé critique de toutes les opinions soutenues par les différents auteurs, pour conclure que, pour le moment, il n'existe aucun argument qui démontre incontestablement que la fonction interne du pancréas est due aux seules *insulae*. Les arguments que l'on peut déduire de la dissociation expérimentale des tissus servent

---

(1) *Arch. di Fisiologia*, vol. VI, fasc. 1, p. 27-32.
(2) *Arch. di Farmac. sperim. e Scienze affini*, 1908, VII, n. 2.



aussi bien pour soutenir que cette fonction appartient aux acini que pour soutenir qu'elle appartient aux *insulae.* Les observations faites sur l'échange matériel nous disent que, outre la fonction sécrétrice externe, les acini ont encore une autre fonction. En conséquence, dans l'état actuel de nos connaissances, la conclusion la plus naturelle est que la fonction interne du pancréas est accomplie par les deux tissus épithéliaux dont la glande est composée.

— — — —

26. — G. van **RYNBERK.**

Nouvelles contributions à l'anatomie et à la physiologie du cervelet chez les mammifères (1).

Dans cette revue sinthétique, l'A. expose les plus récentes contributions apportées à la difficile question de l'anatomie et de la physiologie cérébelleuse. Dans la première partie, qui traite des questions d'ordre physiologique, après un aperçu sur la doctrine classique de Luciani, on trouve mentionnée la doctrine soutenue récemment par Bolk et basée sur des recherches anatomo-comparées, d'après laquelle, se rapprochant de l'opinion de Flourens, il pense que le cervelet doit être considéré comme un organe coordinateur des mouvements volontaires. L'A. fait ensuite une critique des expériences et des opinions de Munk et de Lewandowsky, et il rappelle des travaux de plusieurs autres auteurs, pour arriver aux notables recherches de Langelaan, lequel, d'après ces recherches, s'associe à la doctrine de Luciani. Enfin, il est fait mention des rapports entre la fonction cérébelleuse et la fonction cérébrale.

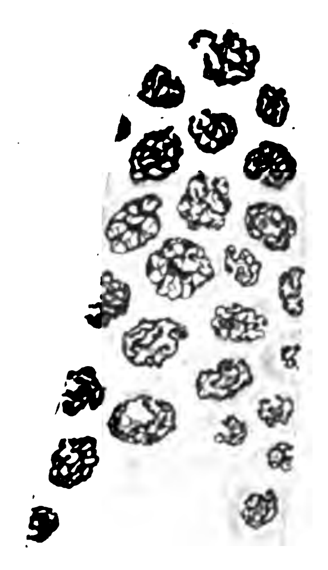
Dans la seconde partie de cette revue, l'A. considère les problèmes concernant l'anatomie microscopique et l'anatomie macroscopique, et, dans la troisième, ceux qui concernent spécialement les localisations cérébelleuses. Dans ce dernier ordre de problèmes, le mode le plus rationnel de considérer l'anatomie du cervellet, dû aux recherches de Bolk, a une importance prédominante. Les fonctions du velet, qui est surtout un organe de renforcement réflexe des mécan rveux moteurs, sont localisées dans le cervelet, en rapport avec les différents groupes musculaires du corps.

---

(1) *Folia Neuro-biologica*, 1907-1908, I, p. 46-62; 403-419 et 535-551.




Fig. 1


Fig. 2

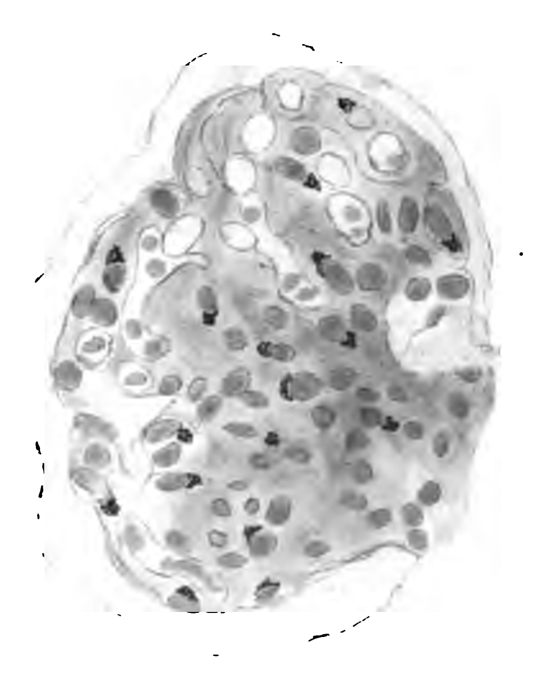
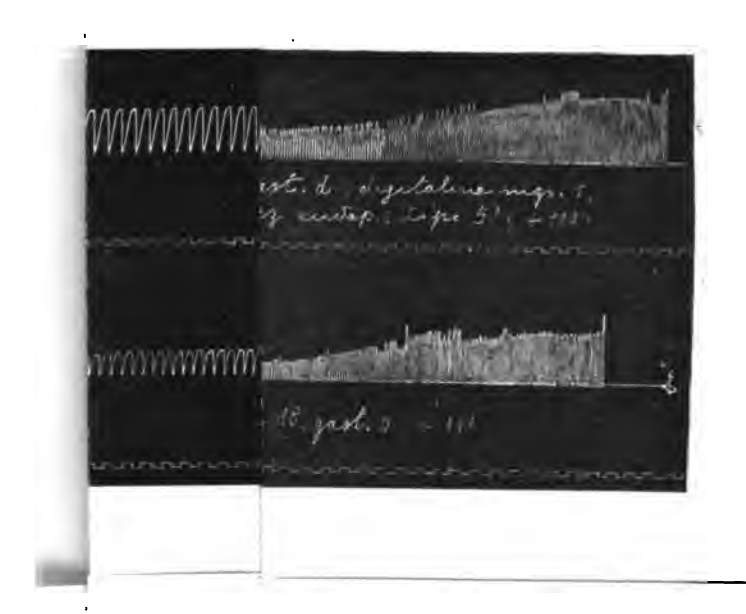

Fig. 3


Fig. 4

G. PICCININI.



Contribution à l'étude de l'échange matériel pendant la gestation et durant l'allaitement (1)

par le Dr A. VALENTI.

(I stitut de Physiologie de l'Université de Rome).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

La supposition que l'état de grossesse soit capable d'apporter de notables modifications dans le métabolisme organique est si ancienne que, dès 1552, Savonarole mentionnait l'opportunité d'apprécier les modifications de l'urine durant la gestation. Aussi, dès que la technique et les connaissances chimiques devinrent plus profondes et plus précises, de nombreuses recherches furent faites sur les urines gravidiques.

Les recherches sur l'échange des substances protéiques et de l'acide phosphorique furent particulièrement nombreuses. Toutefois, les conclusions de ces expériences ne concordent pas entre elles. Ainsi, tandis que, d'après les recherches de Winckel, de Klemmer, de Kleinwachter, sur l'échange des substances albumineuses pendant la grossesse, l'azote total apparaît augmenté dans l'urine, au contraire, d'après les recherches de Zachariewski, de Grammatikati, de Polimanti et Sapelli et dans celles, plus récentes, de Schräder, on conclut à une diminution de l'azote total. Hagemann, chez la chienne, aurait trouvé une augmentation dans l'élimination de l'azote dans la première moitié de la gestation, tandis que, dans les stades plus avancés, il aurait observé une diminution. Iageroos serait arrivé aux mêmes conclusions; de même aussi Ver Eecke, qui expérimenta sur des lapines.

En 1905, P. Bar et R. Daunay recommencèrent à étudier, chez la femme et chez la chienne, le bilan azoté durant la gestation, le mettant en rapport avec les besoins d'azote du fœtus. Ils con-

(1) *Arch. di Farmacol. sper. e Scienze affini*, vol. VII, fasc. 8-9, p. 390-399, 1908.

clurent que, quand la femme est robuste, elle économise, durant la grossesse, plus d'azote que n'en exigent les besoins du fœtus et de ses annexes, le développement de l'utérus et des mamelles; c'est pourquoi il faut admettre que la mère prépare une réserve d'azote pour sa future fonction de nourrice. Chez les animaux également, la gestation, si le régime est suffisant, n'obligerait pas la mère à entamer son capital azoté pour satisfaire aux besoins du fœtus.

Quant au mode de se comporter de l'acide phosphorique, tandis que, dès 1821, Donné affirmait que les phosphates de calcium étaient éliminés en plus petite quantité durant la gestation — ce qui fut confirmé par Grammatikati d'abord, par Galippe et Barré ensuite — Polimanti et Sapelli, au contraire, auraient observé, chez la femme, une augmentation progressive de l'acide phosphorique à mesure que la grossesse se rapprochait de son terme.

Les recherches sur l'échange durant la période de l'allaitement sont beaucoup plus rares. En fait de travaux, qui méritent vraiment le nom de travaux expérimentaux, il n'y a, autant que je sache, que ceux de Hagemann, sur les chiennes, et de Stohmann, sur les chèvres; ces auteurs auraient trouvé, dans cette période, une diminution dans l'élimination de l'azote. On ne sait que peu ou rien sur le mode de se comporter de l'acide phosphorique.

Au milieu de tant de discordances, comme il m'arriva par hasard, tandis que je faisais des recherches dans un autre but (1), d'observer, précisément chez une chienne en gestation, un mode particulier de se comporter de l'échange azoté et de l'échange phosphoré, sur lesquels, autant que je sache, personne n'avait porté son attention, je crus utile, l'occasion s'en étant représentée, de continuer mes observations sur cette question.

Les animaux, maintenus à une diète constante et suffisante (comme le disent les chiffres du poids), vivaient dans un milieu sain, bien aéré, à température peu oscillante. Chaque jour, à la même heure, on sondait les chiennes, pour recueillir séparément et complètement les urines de chaque jour. Les animaux se trouvaient déjà dans une période de gestation plutôt avancée, car on sait que la gestation des chiennes dépasse le second mois et jamais le troisième.

L'azote total fut déterminé avec la méthode de Kjeldahl, l'acide

(1) Il s'agit des expériences *Dell'influenza delle lesioni nervose sul ricambio*, publiées dans l'*Arch. di Farm. sper. e Scienze affini*, vol. II, fasc. 3, 1903.

phosphorique total, avec la méthode habituelle de Neubauer. Les phosphates terreux étaient également déterminés avec la solution d'acétate d'uranium après précipitation avec de l'ammoniaque. On calculait les phosphates alcalins par différence.

Dans les tableaux qui suivent sont indiqués les chiffres de ces recherches, desquels j'ai tiré ensuite les graphiques rapportés dans le texte original et qui décrivent la marche générale de l'échange de l'azote et de l'acide phosphorique dans les diverses périodes des expériences.

TABLEAU I.

Chienne A - bâtarde - saine.

Diète: gr. 300 de viande - gr. 100 de pain - cc. 800 d'eau.

Date	Tempér. du milieu	Poids de l'animal	Quantité totale de l'urine	Phosphates *in toto*	Phosphates alcalins	Phosphates terreux	Azote total
		Kg.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.
10 mars	13°,1	15,100	590	0,708	0,677	0,031	5,60
11 »	13°,1	15,400	500	0,537	0,510	0,027	6,44
12 »	13°,3	15,450	910	1,092	1,038	0,054	5,86
13 »	13°	15,250	700	1,312	1,249	0,063	6,25
14 »	13°	15,550	790	1,185	1,106	0,079	6,19
15 »	13°,1	15,600	600	1,395	1,326	0,069	6,21
16 »	13°,2	15,700	625	1,125	1,094	0,031	6,80
17 »	13°,2	15,800	750	0,993	0,900	0,093	6,93
18 »	13°,4	15,700	740	1,128	0,943	0,185	**7,45**
19 »	13°,4	15,900	620	0,992	0,747	0,245	**9,02**
20 »	13°,3	16,200	950	**1,068**	1,007	0,161	**8,90**
21 »	13°,4	—	1370	**2,065**	1,658	0,397	**9,20** (1)
22 »	13°,4	—	1080	1,674	1,523	0,151	7,20

(1) Elle a mis bas 9 petits chiens.

TABL. I (*suite*).

Date	Tempér. du milieu	Poids de l'animal	Quantité totale de l'urine	Phosphates *in toto*	Phosphates alcalins	Phosphates terreux	Azote total
		Kg.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.
23 mars	13°,4	12,800	700	1,347	1,225	0,122	6,80 (1)
24 »	13°,3	12,500	840	1,113	0,971	0,142	6,11
25 »	13°,2	12,600	820	0,902	0,788	0,114	6,88
26 »	13°,3	12,600	1040	1,274	1,064	0,210	5,65
27 »	13°,4	12,400	910	0,932	0,810	0,122	5,86
28 »	13°,4	12,420	880	0,814	0,669	0,145	6,00 (2)
29 »	13°,4	12,450	1125	**1,321**	**1,156**	0,165	**8,50**
30 »	13°,4	12,500	1410	**1,551**	**1,361**	0,190	**9,30**
31 »	13°,5	12,500	820	1,312	1,199	0,113	6,30
1er avril	13°,5	12,500	1060	1,219	1,098	0,121	6,86
2 »	13°,4	12,600	830	1,037	1,086	0,151	5,31
3 »	13°,5	12,500	825	1,453	1,321	0,132	5,40
4 »	13°,5	12,450	1190	1,219	1,069	0,150	5,98
5 »	13°,6	12,450	810	1,032	0,911	0,121	6,12
6 »	13°,6	12,480	1210	1,119	0,962	0,157	6,00
7 »	13°,6	12,520	1030	0,978	0,860	0,118	5,40
8 »	13°,7	12,600	1010	0,909	0,811	0,098	7,61
9 »	13°,6	12,600	990	0,717	0,641	0,076	7,76
10 »	13°,6	12,650	1330	0,798	0,618	0,180	7,45
11 »	13°,6	12,690	1070	1,203	1,086	0,117	5,90
12 »	13°,7	12,700	1120	1,064	0,902	0,162	5,64
13 »	13°,7	12,700	1170	1,182	1,036	0,146	7,90

(1) On lui enlève 5 petits chiens.
(2) On lui enlève les 4 autres.

TABL. I (*suite*).

Date	Tempér. du milieu	Poids de l'animal	Quantité totale de l'urine	Phosphates *in toto*	Phosphates alcalins	Phosphates terreux	Azote total
		Kg.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.
14 avril	13°,8	12,750	1240	0,837	0,720	0,117	6,50
15 »	13°,8	12,770	870	0,979	0,901	0,078	6,09
16 »	13°,9	12,900	1070	0,936	0,797	0,139	6,89
17 »	14°	12,900	1050	1,580	1,460	0,120	8,82
18 »	14°	13,000	1200	0,960	0,828	0,132	6,70
19 »	14°	13,000	1235	0,963	0,792	0,171	8,64

TABLEAU II.

Chienne B - bâtarde - saine.

Diète: gr. 200 de viande - gr. 150 de pain - cc. 500 d'eau.

Date	Tempér. du milieu	Poids de l'animal	Quantité totale de l'urine	Phosphates *in toto*	Phosphates alcalins	Phosphates terreux	Azote total
		Kg.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.
21 août	19°,8	12,100	485	0,515	0,498	0,017	4,81
22 »	19°,8	12,200	555	0,550	0,529	0,021	4,96
23 »	19°,9	12,250	500	0,693	0,661	0,032	4,02
24 »	19°,9	12,320	528	0,761	0,742	0,019	3,74
25 »	20°,1	12,400	505	0,507	0,469	0,038	5,22
26 »	20°,0	12,470	520	1,018	0,998	0,020	4,18
27 »	20°,3	12,550	565	0,562	0,529	0,033	3,97
28 »	20°,2	12,590	605	0,543	0,501	0,042	4,98

TABL. II (*suite*).

Date	Tempér. du milieu	Poids de l'animal	Quantité totale de l'urine	Phosphates *in toto*	Phosphates alcalins	Phosphates terreux	Azote total
		Kg.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.
29 août	20°,2	12,650	485	0,972	0,943	0,029	4,82
30 »	20°,4	12,700	510	0,602	0,564	9,038	5,02
31 »	20°,4	12,750	490	1,053	1,008	0,045	5,30
1er septembre	20°,4	12,750	520	0,946	0,907	0,039	5,88
2 »	20°,5	12,850	540	1,249	1,201	0,048	6,92
3 »	20°,5	12,930	515	1,330	1,261	0,069	6,53
4 »	20°,3	13,050	480	0,875	0,809	0,066	6,51
5 »	20°,4	13,150	535	1,176	1,101	0,075	6,96
6 »	20°,4	13,250	590	1,261	1,179	0,082	6,50
7 »	20°,4	13,350	600	1,177	1,076	0,101	6,92
8 »	20°,3	13,400	720	1,346	**1,225**	**0,121**	**7,30**
9 »	20°,3	13,480	990	1,406	**1,276**	**0,130**	**7,56**
10 »	20°,4	13,560	1110	1,458	**1,289**	**0,212**	**8.21**
11 »	20°,4	13,650	1080	1,741	**1,529**	**0,169**	**9,03** (1)
12 »	20°,2	11,500	700	1,150	1,009	0,141	6,58
13 »	20°,3	11,300	620	1,262	1,127	0,135	6,89
14 »	20°,3	11,250	630	0,942	0,812	0,130	5,11
15 »	20°,2	11,300	590	0,934	0,798	0,136	3,79 (2)
16 »	20°,1	11,270	570	1,237	1,112	0,125	4,90
17 »	20°,1	11,250	635	1,300	1,146	0,154	5,87
18 »	20°,1	11,300	750	0,751	0,633	0,088	4,37
19 »	20°,0	11,300	790	0,770	0,662	0,098	3,88

(1) Elle a mis bas 6 petits chiens.
(2) On lui en enlève 4.

TABL. II (*suite*).

Date	Tempér. du milieu	Poids de l'animal	Quantité totale de l'urine	Phosphates *in toto*	Phosphates alcalins	Phosphates terreux	Azote total
		Kg.	cc.	gr.	gr.	gr.	gr.
20 septembre	20°,2	11,250	700	0,713	0,597	0,116	3,87 (1)
21 »	20°,2	11,280	1060	**1,658**	**1,428**	**0,230**	**7,01**
22 »	20°,3	11,250	980	**1,558**	**1,391**	**0,167**	**6,87**
23 »	20°,3	11,300	860	1,503	1,329	0,174	5,13
24 »	20°,4	11,300	720	1,087	0,965	0,122	4,53
25 »	20°,4	11,400	680	1,198	1,038	0,160	4,01
26 »	20°,3	11,450	800	0,960	0,850	0,110	3,76
27 »	20°,2	11,470	850	1,001	0,888	0,113	4,15
28 »	20°,2	11,450	840	1,021	0,864	0,157	4,07
29 »	20°,0	11,490	915	0,972	0,863	0,109	3,83
30 »	20°,1	11,500	900	1,124	0,966	0,158	4,80
1er octobre	20°,0	11,500	760	1,208	1,042	0,166	5,10
2 »	20°,1	11,480	850	0,902	0,761	0,141	5,90
3 »	20°,2	11,500	870	1,027	0,870	0,157	5,25
4 »	20°,2	11,550	825	1,039	0,879	0,160	6,87
5 »	20°,2	11,600	990	1,180	1,058	0,122	5,53
6 »	20°,1	11,520	830	1,172	1,069	0,103	6,10
7 »	20°,1	11,600	1010	1,758	1,599	0,167	5,96
8 »	20°,0	11,670	970	1,585	1,426	0,159	6,52
9 »	20°,0	11,650	950	1,711	1,578	0,133	6,03

L'étude des chiffres rapportés ci-dessus démontre que, dans la dernière *période de la gestation*, l'élimination de l'azote total va

(1) On lui enlève les 2 autres.

graduellement en augmentant, jusqu'à devenir extraordinairement élevée dans les *deux* ou *trois derniers jours* qui précèdent la parturition.

L'élimination de l'acide phosphorique total suit à peu près les mêmes phases que l'élimination de l'azote, c'est pourquoi le quotient $\frac{N}{P}$ se maintient assez constant. Pour ce qui concerne les phosphates terreux, le phénomène est moins évident, mais, pour ceux-ci également, on a un *maximum* d'élimination dans les *tout derniers jours de la gestation.*

Durant l'allaitement, on voit que l'élimination de l'azote total ne se modifie pas beaucoup, comparativement à ce qui a lieu durant la gestation, avant la dernière période de plus grande élimination. L'acide phosphorique total se comporte de la même manière; toutefois la partie qui se trouve sous forme de phosphates terreux est relativement augmentée aux dépens de celle qui s'est éliminée sous forme de phosphates alcalins. Enfin, *après le sevrage*, tandis que, les deux ou trois premiers jours, on voit augmenter l'élimination de l'azote et de l'acide phosphorique total, les jours suivants, au contraire, on la voit immédiatement diminuer notablement; seule l'élimination des phosphates terreux se maintient à peu près invariable.

Les résultats de mes recherches, pour ce qui concerne la gestation, concordent donc avec ceux de la plupart des auteurs.

Évidemment, durant la gestation, la mère fait une épargne des substances azotées, qui, en partie, sont peut-être économisées, comme le croient Bar et Daunay, mais qui, en grande partie, doivent servir à la croissance du fœtus. Cependant, à mesure que la gestation avance vers son terme, la rétention de ces substances devient toujours moindre, jusque *dans les derniers jours, où l'on a un véritable excès dans leur élimination.*

Relativement à l'acide phosphorique, mes recherches confirment celles de Polimanti et Sapelli, en ce que, effectivement, à mesure que la mère se rapproche du moment de la parturition, l'élimination du phosphore va graduellement en augmentant, aux dépens surtout des phosphates alcalins. Les phosphates terreux, en effet, sont retenus d'une manière plus stable, car il n'y a de forte élimination que dans les tout derniers jours de gestation.

Durant l'allaitement, la mère retient les substances azotées, ce qui concorde avec les résultats de Hagemann et Stohmann; et nous voyons, en effet, que leur élimination est augmentée quand

l'animal est en conditions normales. ***Il en est de même pour les phosphates alcalins,*** tandis que l'élimination des phosphates terreux est plutôt abondante.

Sans aucun doute, le matériel retenu sert à la nutrition des nouveau-nés; cependant, même à alimentation suffisante, comme le démontrent les chiffres du poids, la partie retenue des substances alimentaires ne semble pas suffire aux besoins des petits, car, ***une fois l'allaitement suspendu, l'organisme de la mère tend évidemment à réparer ses pertes.***

En effet, après une rapide période d'élimination *maximum* de l'azote et du phosphore, aussitôt après le sevrage, et probablement en rapport avec la résorption du lait sécrété par la glande mammaire fonctionnant encore parfaitement, on a une longue période dans laquelle la mère tend à retenir fortement les substances protéiques aussi bien que les phosphates alcalins, tandis que les phosphates terreux, qui représentent les très lents échanges du tissu osseux, ne se modifient pas d'une manière sensible.

Il ressortirait de là que, dans la période d'allaitement, cesse la symbiose homogène entre la mère et le fœtus, que l'on a dans la gestation; c'est pourquoi le nouveau-né enlèverait à l'organisme maternel une partie de son capital nutritif. Le concept clinique, que l'***allaitement*** est une des ***causes débilitantes les plus fréquentes,*** alors même qu'on ne le constate pas apparemment, serait donc clairement confirmé expérimentalement par mes résultats.

Mais, un fait qui me semble plus notable — et qui n'a pas été mis en évidence par d'autres auteurs —, c'est ***la forte augmentation dans l'élimination de l'azote et de l'acide phosphorique totaux les jours qui précèdent immédiatement la parturition.***

L'interprétation la plus naturelle de ce fait, c'est que le fœtus, arrivé presque à son complet développement, n'a plus besoin d'un abondant matériel nutritif de la part de la mère; c'est pourquoi celle-ci éliminerait cet excès sans l'utiliser. Mais, si cette interprétation était exacte, on devrait se demander pourquoi le fœtus n'utilise plus le matériel nutritif qui lui est offert par la mère. Il semblerait, en effet, en voie abstraite, que le fœtus dût continuer à croître sans interruption jusqu'à sa naissance, ressentant, à mesure qu'il se développe, un besoin toujours plus grand de matériel nutritif. Dans ce cas, il faudrait demander à la mère la raison de l'augmentation d'élimination des substances azotées et phosphorées qu'elle utilisait précédemment.

Mais ce problème expérimental ne peut être résolu avec les

présentes recherches, et peut-être pourra-t-il devenir l'objet d'un autre travail, plus directement destiné à apporter quelque lumière sur ce chapitre, encore très obscur, des causes physiologiques capables d'interrompre, à un moment donné, l'état de gestation.

Sur l'origine des mouvements respiratoires des poissons. L'importance du milieu physique (1).

Note du Dr **U. LOMBROSO**.

(Institut de Physiologie de l'Université de Rome).

En 1873, Gréhant et Picard (2), qui travaillaient alors sous la direction de Claude Bernard, firent l'intéressante observation que, quand un poisson a cessé de respirer, pour avoir été tenu, jusqu'à devenir asphyxique, dans de l'eau privée d'oxygène, il peut recommencer à respirer si on le remet dans de l'eau aérée, à condition, cependant, que la partie antérieure du museau se trouve en contact avec le liquide. Si l'on plonge tout le corps dans de l'eau aérée, à l'exception du museau, la respiration ne se rétablit pas. Gréhant et Picard tirèrent, de ces observations, la conclusion, théoriquement importante, que les mouvements respiratoires, chez les poissons, sont déterminés par des stimulus périphériques. Mais ces observations n'eurent pas de suite, parce que, ni les auteurs susdits, ni aucun autre ne les continuèrent; et l'étude de la respiration des poissons fut presque totalement négligée jusqu'à ces dernières années, où, grâce spécialement à Bethe (3) et à van Rynberk (4), il y eut une reprise générale de recherches sur cette question.

---

(1) *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, vol. XVII, ser. 5a, 1o sem., fasc. 12, 1908.

(2) N. Gréhant et Picard, *De l'asphyxie et de la cause des mouvements respiratoires chez les poissons* (*C. R. de l'Académie des Sciences*, t. LXXVI, 1er sém., n. 10, p. 646, Paris, 1873).

(3) A. Bethe, *Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems*. Leipzig, 1903.

(4) G. Van Rynberk, *Ricerche sulla respirazione dei pesci* (*Rend. Acc. dei Lincei*, vol. XIV, serie 5a, sem. 2, fasc. 9, 10, 12, p. 413, 530, 708) et *Recherches sur la respiration des poissons* (*Arch. it. de Biol.*, t. XLV, p. 183).

En 1903, Bethe avança de nouveau la théorie de Gréhant et souleva ainsi, autour du problème de l'origine des mouvements respiratoires chez les poissons, de vifs débats, donnant occasion à un grand nombre de recherches de contrôle. C'est à van Rynberk que revient le mérite d'avoir indiqué (1905) une méthode simple et exacte pour l'enregistrement graphique des mouvements respiratoires, secours indispensable à l'étude intime des phénomènes mécaniques de la respiration de ces animaux.

Suivant Bethe, les mouvements respiratoires des poissons sont de nature nettement réflexe; le contenu gazeux de leur sang n'aurait aucune importance pour l'origine des mouvements respiratoires, au contraire la stimulation continuelle exercée sur la muqueuse orobranchiale par le contact de l'eau en aurait une très grande.

Je n'entrerai point ici dans l'examen des expériences de Bethe et d'autres, relativement à l'action des gaz du sang sur le centre respiratoire; je me bornerai à mentionner celles qui semblent appuyer directement la thèse de l'origine réflexe des actes respiratoires chez les poissons.

Avant tout Bethe confirme l'observation déjà faite en 1895 par Schönlein et Willem (1), que la fréquence respiratoire des requins *(Scyllium)* peut être modérée à volonté, en augmentant ou en diminuant la quantité d'eau introduite, en vue de la respiration artificielle, par un des évents, dans la cavité orobranchiale. Il confirme aussi l'observation des mêmes auteurs, que, quand on interrompt brusquement la circulation de l'eau respiratoire, les mouvements respiratoires eux aussi s'arrètent brusquement. De même, il vit cesser complètement les mouvements respiratoires, quand il eut rendu insensible la muqueuse orobranchiale au moyen de l'application locale d'une solution de cocaïne.

D'après ces observations, Bethe conclut que, chez les poissons, les mouvements respiratoires sont d'action réflexe, et déterminés par la stimulation continuelle exercée par le contact de l'eau sur la muqueuse orobranchiale.

Van Rynberk (2) fut le premier qui opposa quelques considérations et quelques expériences contre cette théorie. Il fit observer, avant tout, qu'il ne parvint jamais à obtenir, avec la cocaïnisation de la muqueuse orobranchiale, aussi bien chez les requins que chez les téléostéens, un arrêt des mouvements respiratoires qui ne fût

(1) K. Schönlein et W. Willem, *Beobachtungen über den Kreislauf und Respiration bei einigen Fischen* (*Zeitschr. f. Biol.*, Bd. XXXII, p. 511, 1895. Leipzig).

(2) Van Rynberk, loc. cit.



pas accompagné d'une disparition complète des réflexes cutanés. En conséquence il conclut qu'on pourrait supposer que la cessation de la respiration, dans ces cas, fût la manifestation partielle d'une véritable et propre narcose. D'après des expériences analogues, Ishihara (1) et Westerlund (2) arrivèrent aussi à la même conclusion. Ishihara put même observer quelquefois l'insensibilité complète de la muqueuse orobranchiale, sans que les mouvements respiratoires eussent cessé. Dans toutes ses autres expériences, il trouva que la respiration cessait seulement alors que tous les réflexes étaient abolis; d'où il conclut que, dans ces cas, les centres aussi devaient être compromis par le narcotique. La démonstration définitive de cette supposition fut apportée par Westerlund, qui répéta l'expérience de la cocaïnisation sur des poissons auxquels il avait excisé le cœur, pour abolir, avec la circulation, la possibilité que le poison, appliqué sur la muqueuse orobranchiale, pût parvenir aux centres nerveux. Or, tandis que, chez les animaux intègres, quand on appliquait la cocaïne, la respiration cessait au bout de 10 minutes, les mouvements respiratoires, chez les poissons sans circulation, persistaient encore au bout de 80 minutes.

La seconde objection soulevée par van Rynberk contre la théorie de Bethe, c'est que l'eau ne peut constituer le stimulus de contact spécifique pour la provocation réflexe des mouvements respiratoires des poissons, parce que c'est une notion commune que les poissons, même à l'air, continuent, et pendant un temps très long, a exécuter des actes respiratoires bien coordonnées. En effet, dès 1870, Flourens (3) avait déjà exposé cette observation, et Noè (4), en 1893, avait ajouté que le rythme respiratoire reste assez régulier pendant un certain nombre d'heures, et que ce n'est qu'après beaucoup de temps qu'il s'altère profondément. Ces observations furent illustrées ultérieurement par divers auteurs, qui publièrent de nombreux tracés graphiques des mouvements respiratoires des poissons dans l'air. Je rappelle ici Ishihara (1906) et Westerlund (1906), déjà

(1) M. Ishihara, *Bemerkungen über die Atmung der Fische* (*Zentralbl. f. Physiol.*, Bd. XX, n. 5, S. 157, 1906. Wien).

(2) A. Westerlund, *Studien über die Atembewegungen der Karausche mit besonderer Rüchsicht auf das verschiedene Gasgehalt des Atemwassers* (*Skand. Arch. f. Physiol.*, Bd. XVIII, p. 263, 1906. Leipzig).

(3) Flourens, *Expériences sur le mécanisme de la respiration des poissons* (*Ann. des Sc. nat.*, t. XX, 1830).

(4) J. Noè, *Variations, avec l'habitat, de la résistance des poissons à l'asphyxie dans l'air* (*C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 1019, 1893. Paris).

cités, Kuiper (1) (1906), Lombroso (2) (1907), Kolff (3) (1907), Baglioni (4) (1907).

De l'ensemble de ces recherches il semblerait ressortir que les stimulations provenant de la muqueuse orobranchiale ne sont pas indispensables pour maintenir le rythme respiratoire, et, en tout cas, que la nature physique, eau ou air, du milieu de contact avec la muqueuse est indifférente.

Toutefois ces expériences n'apportaient aucune lumière sur le phénomène décrit par Gréhant et Picard.

Les recherches récentes de deux auteurs semblent l'appuyer en quelque manière. Deganello (5) (1907) trouva que quelques nerfs sensitifs de la muqueuse orale semblent posséder un vrai tonus, relativement au centre respiratoire, dans ce sens que, quand ils sont coupés, la fréquence des mouvements respiratoires diminue notablement. Il conclut son travail en faisant remarquer, sans cependant l'exagérer, " l'importance que l'on doit attribuer aux " stimulations périphériques (s'exerçant spécialement dans le champ " de la muqueuse orale de la lèvre supérieure et des arcs branchiaux) " comme excitant du mécanisme respiratoire des poissons osseux ".

Baglioni (1907), déjà cité, écrivit qu'il avait remarqué que l'arrêt respiratoire passager, qu'on observe normalement chez les poissons portés à l'air, cesse immédiatement si on leur plonge la tête dans l'eau ou dans une solution aqueuse (lait, sang défibriné), tandis qu'il persiste indéfiniment quand on leur plonge la tête dans l'huile. En conséquence Baglioni conclut que l'eau et les solutions aqueuses constituent le stimulus spécifique adéquat périphérique pour le

---

(1) TACO KUIPER, *Untersuchungen über die Atmung der Teleostier* (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, Bd. CXVII, H. 1, S. 1-104, 1907. Bonn).

(2) UGO LOMBROSO, *Ueber einige besondere Regulationsvorgänge der Atmungsbewegungen bei Knochenfischen* (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, Bd. CXIX, H. 1, S. 1, 1907. Bonn).

(3) W. M. KOLFF, *Sulla fisiologia del cuore dei pesci teleostei* (*Rend. della R. Accad. dei Lincei, Cl. di sc. fis., mat. e nat.*, vol. XVI, serie 5ª, sem. 2°, fasc. 7, p. 479. Roma, 1907). — *Sur la Physiologie du cœur des poissons téléostéens* (*Arch. it. de Biol.*, t. XLVIII, p. 337, 1908) — et *Untersuchungen über die Herztätigkeit bei Teleostiern* (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, Bd. CXX, S. 37, 1908. Bonn).

(4) S. BAGLIONI, *Der Atmungsmechanismus der Fische* (*Zeitschr. f. Allgem. Physiol.*, Bd. VII, H. 2, S. 177. Jena, 1908).

(5) U. DEGANELLO, *Gli ordegni nervosi periferici del ritmo respiratorio nei pesci teleostei* (*Rend. R. Accad. dei Lincei, Cl. di sc. fis., mat. e nat.*, vol. XVI, ser. 5ª, sem. 2°, fasc. 4, p. 279. Roma, 1907) — et *Die peripherischen, nervösen Apparate des Atmungsrhythmus bei Knochenfischen* (*Arch. f. d. ges. Physiol.*, Bd. CXXIII, H. 1, S. 40. Bonn).

rétablissement des mouvements respiratoires après leur arrêt causé par l'éloignement de l'eau; d'autres liquides, comme l'huile d'olive, ne peuvent remplacer l'eau sous ce rapport.

Au cours des recherches instituées dans le but de déterminer les échanges respiratoires gazeux des poissons, dans certaines conditions de milieu, j'ai eu l'occasion de faire quelques expériences qui intéressent directement aussi le problème de l'importance, pour les mouvements respiratoires, de l'élément en contact avec la muqueuse orobranchiale.

Je voulus faire séjourner des poissons dans un liquide qui ne contînt pas d'oxygène et dans lequel l'anhydride carbonique ne fût pas soluble. Un liquide qui réponde à ces ***desiderata,*** sans être en même temps toxique, est représenté par les huiles communes: huile de vaseline, d'amandes douces, d'olive.

Elles présentent en outre l'avantage de ne pas se mêler avec l'eau, de sorte que toute influence de l'eau sur la respiration se trouve ainsi éliminée.

Dans quelques cas, pour transporter l'animal dans son nouveau milieu, on se contentait de le retirer du bassin et de le plonger dans l'huile; dans d'autres cas, pour éviter le contact de l'air qu'entraînait ce transport, on fixait l'animal sur un appareil de contention dans un bassin rempli d'eau, dans sa moitié inférieure, et d'huile dans sa partie supérieure; ensuite on extrayait l'eau au moyen d'un siphon et l'huile descendait prendre la place de l'eau.

Or, dans les expériences en question (exécutées sur deux espèces de poissons téléostéens d'eau douce, ***Barbus fluviatilis***, ***Telestes muticellus***), voici, relativement au problème spécial que je me borne à traiter, ce que j'ai observé.

En général, tous les poissons que l'on fit séjourner dans une des huiles indiquées plus haut laissent voir qu'ils supportent ce changement de milieu avec une notable indifférence. Les mouvements respiratoires continuent sans interruption, parfaitement coordonnés et réguliers, entremêlés, de temps en temps, de mouvements bien connus, dits ***expulsifs*** ou ***de toux***. La fréquence seulement, spécialement dans les premiers temps, se montrait un peu diminuée, tandis que l'ampleur de l'excursion était augmentée.

Les exemplaires non fixés sur l'appareil de contention, après un séjour plus ou moins prolongé dans l'huile, laissaient voir de temps à autre une certaine agitation, en rapport peut-être avec un commencement d'asphyxie. Ils tentaient d'arriver à la surface



du liquide et accomplissaient des mouvements respiratoires exagérés, dyspnoïques. Puis revenaient des périodes de calme. Au bout d'un certain temps, les mouvements respiratoires allaient toujours en diminuant, et, dans une dernière période, qui précédait leur arrêt complet, ils étaient réduits à un mouvement des opercules, tandis que la bouche demeurait presque immobile et à demi ouverte.

La survivance des animaux, dans ces conditions, fut de 2 heures à 5 heures et demie.

Pour documenter la description récapitulative que je viens d'exposer, je rapporte quelques données et quelques tracés graphiques pris de mes expériences.

I. — *7 janvier 1908.* — *Telestes muticellus.* — Poids gr. 45. Fréquence respiratoire, 92 par minute (après qu'il a été transporté dans un petit bassin rempli d'eau). Temp. 13° C.

2 h. 30' après midi.	—	On le met dans un petit bassin contenant de l'huile. Sans contention. Fréquence respiratoire, 82 par minute. Mouvements exagérés.
2 h. 40'	„	Fréquence respiratoire, 88.
2 h. 45'	„	Très agité; il essaye de monter à la surface. Fréquence respiratoire, 84.
2 h. 55'	„	Fréquence respiratoire, 62.
3 h. 10'	„	Fréquence respiratoire, 58.
3 h. 30'	„	Fréquence respiratoire, 50; l'animal est étendu sur le flanc.
3 h. 50'	„	Fréquence respiratoire, 54.
4 h. 10'	„	Fréquence respiratoire, 48; mouvements très limités.

II. — *10 février 1908.* — *Telestes muticellus.* — Poids gr. 60. Fréquence respiratoire (calme dans le bassin), 32. Après qu'il a été mis dans un petit bassin, 98. Temp. 12° C.

5 h. 20' après midi.	—	Un minute après qu'il a été mis dans le petit bassin contenant de l'huile: fréquence respiratoire, 92.
5 h. 30'	„	Fréquence respiratoire, 72; il est agité.
5 h. 40'	„	Fréquence respiratoire, 48.
5 h. 50'	„	Fréquence respiratoire, 32; il est étendu sur le flanc.
6 h.	„	Fréquence respiratoire, 34.

A ces données expérimentales sur des poissons libres, sans con-

tention, j'ajoute quelques tracés des mouvements respiratoires de deux poissons fixés dans l'appareil de contention. Les graphiques

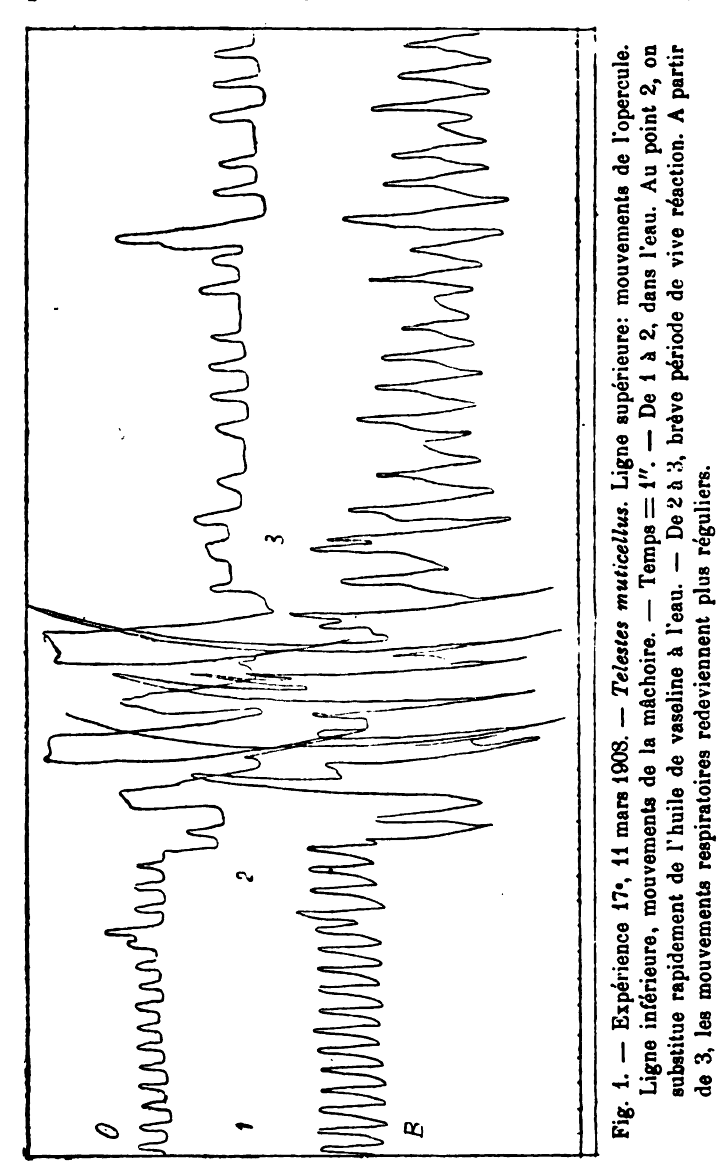


Fig. 1. — Expérience 17°, 11 mars 1908. — *Telestes muticellus.* Ligne supérieure: mouvements de l'opercule. Ligne inférieure, mouvements de la mâchoire. — Temps = 1″. — De 1 à 2, dans l'eau. Au point 2, on substitue rapidement de l'huile de vaseline à l'eau. — De 2 à 3, brève période de vive réaction. A partir de 3, les mouvements respiratoires redeviennent plus réguliers.

ont été obtenus avec la méthode d'enregistrement indiquée par van Rynberk et amplement décrite par Kuiper. Les figures 1, 2, 3

représentent des tracés des mouvements d'un *Telestes* qui, de l'eau, passa directement dans l'huile.

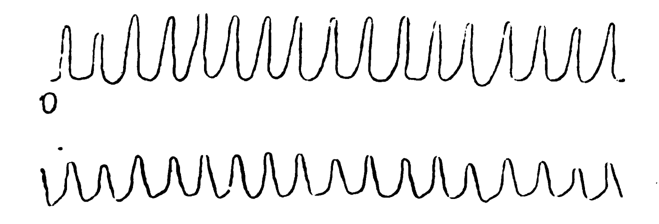


Fig. 2. — La même expérience. — Les mouvements respiratoires du même poisson 50′ après qu'il se trouve dans l'huile de vaseline. — *o* = opercule; *b* = bouche. Temps 1″.

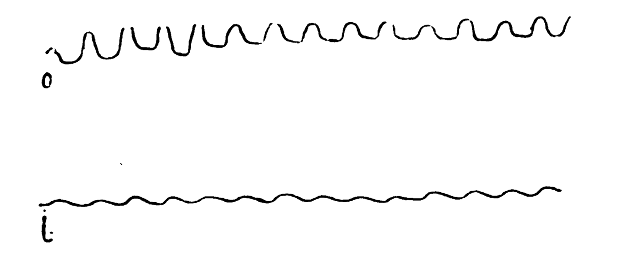


Fig. 3. — La même expérience. — Les mouvements respiratoires du même poisson 1 h. 15′ après qu'il se trouve dans l'huile de vaseline. — *o* = opercule; *b* = bouche. Temps 1″.

Les figures 4, 5, au contraire, représentent des tracés d'un *Barbus* qui, de l'eau, passa dans l'air, puis dans l'huile.

Comme on le voit clairement par ces tracés, les mouvements respiratoires continuent sans interruption, aussi bien dans l'air que dans l'huile; seulement au moment du passage d'un milieu dans l'autre, on observe quels mouvements de vive réaction; mais, lorsque les animaux se sont calmés, les mouvements redeviennent apparemment bien coordonnés, et ils persistent ainsi, aussi bien dans l'air que dans l'huile, pendant un temps très long.

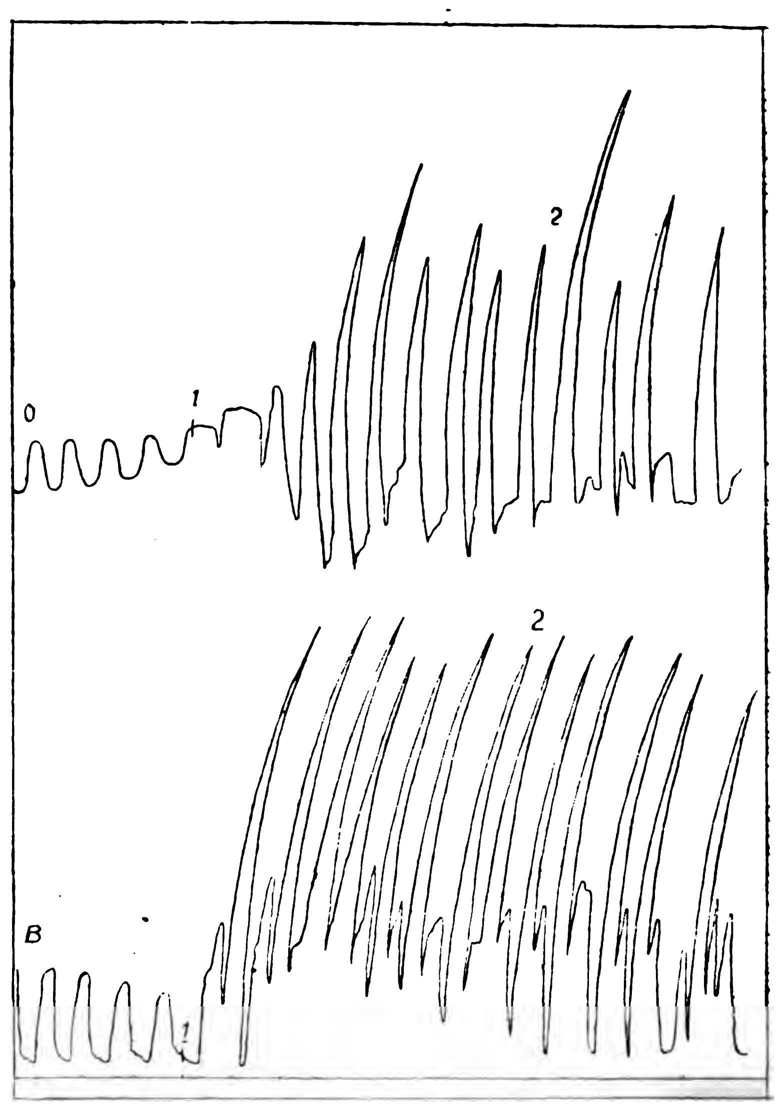


Fig. 4. — Expérience 14e, 8 mars 1908. — *Barbus fluviatilis*. — Ligne supérieure: mouvements de l'opercule. Ligne inférieure: mouvements de la mâchoire. — Temps 1". — Les mouvements respiratoires sont accomplis dans l'eau jusqu'au point marqué 1, moment où l'on soustrait presque instantanément l'eau au moyen d'un gros siphon. — De 1 à 2, mouvements respiratoires dès que le poisson respire dans l'air.

Il ressort de ces expériences qu'il n'est nullement vrai que l'eau constitue l'unique stimulus périphérique spécifique capable de déterminer des mouvements respiratoires bien coordonnées.

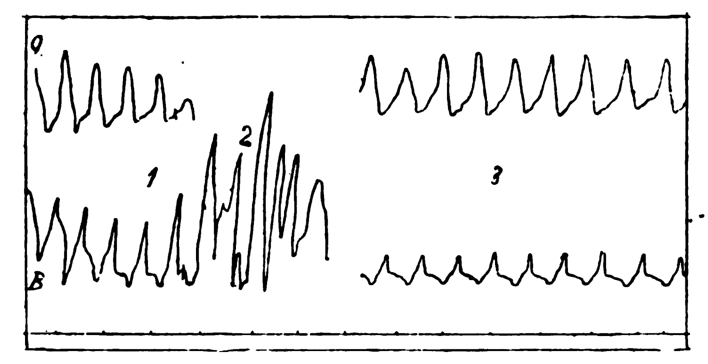


Fig. 5. — La même expérience et le même animal que dans la fig. 4. — Jusqu'à 1, mouvements respiratoires du poisson dans l'air, alors qu'il s'y trouve depuis quatre minutes. — De 1 à 2, aussitôt après que le poisson se trouve dans l'huile de vaseline (le mouvement de l'opercule n'est pas indiqué, parce que la plume qui devait l'inscrire était entravée par la plume d'en dessous, correspondant à la bouche); 3, mouvements respiratoires cinq minutes après que la respiration dans l'huile était commencée.

Il est vrai que, quand on change le milieu physique normal dans lequel l'animal se trouve, en le remplaçant par de l'huile, on observe, dans ses mouvements respiratoires, quelques différences particulières relativement aux mouvements normaux; mais le simple facteur mécanique qui entre nécessairement en jeu dans ces recherches — c'est-à-dire la diverse résistance de l'huile et de l'eau aux mouvements respiratoires — semble suffisante pour expliquer ces différences, sans vouloir exclure par là, *a priori,* une influence possible de stimulations éventuelles exercées par ces substances sur la superficie du corps (1).

Je n'aborde pas, pour le moment, le problème plus général, à savoir, si les mouvements respiratoires sont, ou non, déterminés

(1) J'ai aussi exécuté des recherches de comparaison entre les mouvements respiratoires, quand le poisson se trouve dans de l'eau privée de gaz et quand il se trouve dans de l'huile. Ces recherches m'ont donné des résultats correspondant exactement à ceux que je viens d'exposer.



par des stimulus périphériques; il m'importe seulement de faire observer qu'aucun des arguments qui avaient été apportés à l'appui de cette théorie: spécificité de la muqueuse orobronchiale comme organe récepteur des stimulations, spécificité de l'eau comme élément capable de servir de stimulus, n'a pu supporter le contrôle expérimental.

Sur la fistule du conduit thoracique (1)

par le Prof. G. VINCI.

(Institut de Pharmacologie de l'Université de Messine).

En ce moment, où un grand nombre d'expérimentateurs s'appliquent avec ardeur à l'étude du problème compliqué de la formation et de la constitution de la lymphe, il me semble utile de parler de la méthode la plus facile et la plus sûre pour recueillir la lymphe du conduit thoracique chez différents animaux de laboratoire.

Le procédé du cathétérisme du conduit — indiqué par C. Ludwig et suivi par Heidenhain dans ses classiques recherches sur la lymphe — consistant à mettre à découvert le croisement veineux, à préparer avec soin le canal thoracique et à y introduire une canule — procédé, que j'ai suivi plusieurs fois avec un excellent résultat — est long et difficile, spécialement chez des animaux de petite taille; il exige la narcose ou la curarisation, ce qui, dans certaines recherches, n'est pas à conseiller, à cause de l'influence du chloroforme, de la morphine, du chloral et surtout du curare et de la respiration artificielle sur l'écoulement de la lymphe; de plus, il ne réussit pas toujours, à cause des nombreuses variétés que le conduit thoracique, soit dans son parcours, soit dans sa terminaison, souvent multiple, présente chez les différents animaux et aussi chez les animaux de la même espèce, d'un individu à

(1) *Archivio di Farmacologia sperim. e Scienze affini*, ann. VII, fasc. 8-9, 1908.

l'autre, à tel point que Heidenhain lui-même avoue que, pour ce motif, il a quelquefois été obligé de renoncer à l'expérience.

La méthode de la fistule indirecte, à travers la jugulaire externe, proposée par Gaertner (1), est désormais préférée, et avec raison, dans les recherches physiologiques. Elle consiste, comme on le sait, à préparer, de la manière habituelle, la veine jugulaire externe gauche, à la suivre jusqu'à son union avec la veine sous-clavière et avec le tronc innominé, en sectionnant entre deux ligatures toutes les veines qui débouchent dans les troncs principaux, et, après avoir débarrassé avec soin le croisement veineux de toute adhérence avec le cul-de-sac supérieur de la plèvre et avec les aponévroses cervicales, superficielle et moyenne, à lier la jugulaire externe, la jugulaire interne, la sous-clavière et le tronc innominé. Le segment veineux qui reste séquestré entre les diverses ligatures et qui contient l'embouchure du conduit thoracique se remplit bien vite de lymphe, que l'on fait couler à travers une canule introduite dans la jugulaire externe, après destruction, avec un petit crochet aigu, d'une valvule, souvent suffisante, qui se trouve dans la portion inférieure de la veine.

L. Camus (2) a proposé d'établir la fistule dans la portion intrathoracique du conduit, chez des chiens soumis à l'action du chloralose et de la peptone et maintenus en vie au moyen de la respiration artificielle. Pour des raisons faciles à comprendre, ce procédé n'est pas à conseiller: il éloigne trop des conditions normales; la technique n'est ni facile, ni de courte durée, et, de plus, la peptone et la respiration artificielle elle-même ont une influence non douteuse sur la quantité et sur la composition de la lymphe.

Pour déterminer la fistule indirecte du conduit thoracique, Jappelli (3) préfère la voie de la sous-clavière à celle de la jugulaire externe, la regardant comme plus pratique et plus avantageuse, par le fait que, de cette manière, on évite ce qu'il regarde comme le point le plus difficile de l'opération de Gaertner, c'est-à-dire la destruction, avec le crochet, de la valvule de la jugulaire externe et le détachement du tronc veineux brachio-céphalique de ses adhérences avec la plèvre. Je reviendrai plus tard sur cette méthode.

---

(1) *Ueber die Einwirkung von Bakterienextracten auf den Lymphstrom* (*Wien. mediz. Blätter*, 1891, und *Wien. klin. Woch.*, 1892, S. 23).

(2) *Procédé d'étude de l'écoulement de la lymphe par la fistule du canal thoracique dans le thorax* (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1904).

(3) *Ein neues Verfahren zur Anlegung der indirekten Fistel des Ductus thoracicus durch die Vena subclavia* (*Zentralblatt für Physiol.*, 1905, Bd. XIX, n. 6).

Au cours d'une étude sur la lymphe, j'ai eu l'occasion d'employer, dans plusieurs dizaines d'expériences, sur des chiens, des chats et des lapins, même de petite taille, soit la méthode directe du conduit thoracique, soit la méthode indirecte à travers la jugulaire ou la sous-clavière, et je me suis convaincu que, à part les cas d'animaux assez gros et avec embouchure unique du canal lymphatique, chez lesquels, avec un peu de pratique, le cathétérisme direct du conduit ne présente pas, en général, de grandes difficultés, la méthode de la fistule indirecte par la jugulaire externe est préférable, pourvu qu'on la modifie un peu en la simplifiant. Il n'est pas nécessaire, par exemple, de lier ou de sectionner des veines, comme le conseille Gaertner et comme on le lit dans un grand nombre de livres de technique — à l'exception des petites veines musculaires que l'on rencontre dans le champ opératoire et qu'il est bon de couper entre deux ligatures ou d'annuler au moyen de la torsion avec une pince —; il suffit de 3 ou 4 pinces à artères à bonne prise pour séquestrer le segment veineux qui comprend l'embouchure du canal thoracique: la 1re, pour la jugulaire externe, presque au niveau de l'embouchure de la veine transverse de l'omoplate; la 2e, pour la jugulaire interne; la 3e, pour la sous-clavière; et la 4e, pour le tronc innominé, en y comprenant aussi la veine mammaire interne. La 3e et la 4e pince peuvent très bien être remplacées par un seul klemmer, qui comprime, dans le milieu, le croisement veineux entre l'union de la jugulaire externe avec la sous-clavière. Dans les cas où le canal lymphatique débouche dans la jugulaire externe, à une distance telle de la conjonction de celle-ci avec la sous-clavière qu'il reste la place pour une pince, l'opération en est de beaucoup simplifiée, car elle se réduit à séquestrer entre deux pinces, l'une au-dessus de l'embouchure du conduit thoracique et l'autre au-dessous, un segment de jugulaire externe. A raison de cette éventualité, bien qu'elle ne soit pas très fréquente, on doit conseiller, après avoir mis à découvert la veine jugulaire externe, de s'assurer avant tout du point d'embouchure du conduit thoracique avant de continuer l'opération.

Pour ce qui concerne la position anatomique de l'orifice du canal thoracique, celui-ci se trouve le plus fréquemment, comme il résulte de mes expériences au nombre de plus de 60, dans la partie postérieure et externe de la v. jugulaire externe gauche, à une distance variable de sa conjonction avec la sous-clavière, ou bien dans l'angle formé par la conjonction de ces deux grandes veines du cou; deux fois je l'ai vu dans la face postérieure du croisement veineux, une fois dans la veine jugulaire interne, à $^1/_2$ cent. en-

viron de son union avec la veine externe. Dans ce cas j'ai profité de la position anormale de l'embouchure du conduit; j'ai séquestré entre deux pinces le segment de la jugulaire interne qui le contenait et j'y ai introduit la canule, de laquelle sortit immédiatement de la lymphe claire, limpide, opalescente.

Cependant l'embouchure du conduit thoracique n'est pas toujours unique; assez souvent elle se dilate en un renflement, en une petite citerne à laquelle aboutissent le canal lymphatique cervical et le canal brachial; de cette citerne partent plusieurs ramifications qui pénètrent dans la veine. Cependant la disposition la plus ordinaire, dans ces cas, c'est que le renflement s'allonge en deux branches, qui entourent l'artère cervicale et pénètrent, l'une dans la jugulaire externe, l'autre dans l'angle d'union de celle-ci avec la sous-clavière.

Une autre difficulté de la méthode de la fistule indirecte par la jugulaire consiste dans la destruction, avec le crochet ou avec le couteau de Magendie, souvent suffisante, de la valvule qui se trouve dans la veine un peu avant l'orifice du conduit thoracique et qui entrave l'écoulement de la lymphe. Cette manœuvre non plus n'est pas nécessaire, car on peut rendre la valvule inefficace en enfonçant la canule au delà de cette valvule, jusqu'à l'embouchure du conduit thoracique ou jusque dans le confluent jugulo-sous-clavière.

Le point le plus difficile, au contraire, dans l'application de la méthode, c'est la préparation du croisement veineux, laquelle étant faite avec des instruments obtus, demande une grande attention et une extrême diligence, pour le débarrasser de ses adhérences avec le cul-de-sac supérieur de la plèvre et avec les aponévroses cervicales, supérieure et moyenne. Pour rendre cette opération plus facile on peut sectionner, entre deux ligatures, les fibres supérieures des muscles grand et petit pectoral.

On doit rechercher avec une attention spéciale une mince petite veine, presque constante, qui n'a encore été mentionnée par aucun auteur; elle provient des couches profondes du cou et débouche dans la face postérieure du croisement veineux. On ne doit pas négliger non plus une autre petite veine musculaire encore plus mince — bien qu'elle ne soit pas très fréquente — déjà décrite par Forgeot (1) chez l'agneau et chez la brebis, et qui se jette dans le canal thoracique un peu avant sa terminaison. Ces deux

(1) *Sur la composition histologique de la lymphe des ruminants* (*Annales de la Société d'Agriculture, Sciences et Industrie de Lyon*, Séance 25 janvier 1907).



veines doivent être liées ou serrées avec de petites pinces, si l'on veut de la lymphe privée de sang. Plusieurs fois, en effet, il m'est arrivé de voir couler, de la canule, de la lymphe sanguinolente, et j'en ai trouvé la raison dans la présence des petites veines susdites, spécialement de la première; après les avoir liées, la lymphe sortit claire, limpide, opalescente. En opérant de cette manière, il arrive rarement qu'on ait de la lymphe rouge; et, dans ce cas, il faut en chercher la raison dans quelque petite anastomose anormale entre le système veineux et le système lymphatique dans le thorax, fait déjà admis, chez le chien, par Heidenhain, démontré par Panizza chez le porc, par Müller et Wutzer chez l'homme; et alors il n'y a pas moyen de remédier à cet inconvénient.

En résumé, voici la méthode que j'ai suivie: fixation de l'animal, sur le dos, dans l'appareil de contention, la tête un peu tournée vers la droite, pour distendre la région latérale gauche du cou; rasure des poils; incision des téguments le long du sternum mastoïdien et préparation, de la manière habituelle, de la veine jugulaire externe dans sa portion inférieure jusqu'à sa conjonction avec la sous-clavière; préparation attentive du tronc veineux brachio-céphalique et ligature éventuelle de la petite veine qui débouche presque constamment dans sa paroi postérieure; pince sur la jugulaire externe, au-dessous de l'embouchure de la veine transverse de l'omoplate; pince sur la jugulaire interne; klemmer au milieu du croisement ou pinces sur la sous-clavière et sur le tronc innominé; introduction, dans la jugulaire externe, à travers une ouverture pratiquée 1-2 cm. au-dessus de l'embouchure du conduit thoracique, d'une fine canule de verre, jusqu'à lui faire dépasser la valvule, de manière à rendre celle-ci inefficace. Cette méthode, qui peut être suivie aussi chez des animaux de petite taille (chiens, chats, lapins), avec ou sans narcose, présente des avantages indiscutables, non seulement sur le cathétérisme du conduit thoracique, mais encore sur toutes les autres méthodes de fistule indirecte conseillées jusqu'à présent. Elle est de facile exécution et, avec un peu de pratique, de courte durée (15 à 30 minutes); elle réussit toujours, quels que soient le cours et l'embouchure du conduit thoracique; elle permet d'interrompre à volonté l'expérience et, en enlevant la pince qui ferme le tronc innominé, de laisser de nouveau couler la lymphe dans les voies naturelles, ce qui rend possible d'en prendre, dans une même expérience, plusieurs échantillons en des temps déterminés, comme aussi de séparer, par un simple mouvement de pinces, la lymphe du vais-

seau lymphatique cervical de celle du conduit. Outre cela, cette méthode a le très grand avantage de permettre la fistule permanente du conduit thoracique suivant Friedenthal (1). La voie de la sous-clavière, suivie par Jappelli (2) pour pratiquer la fistule indirecte du canal lymphatique, ne me paraît présenter aucun avantage dans les conditions ordinaires; le procédé n'est ni plus facile, ni de plus courte durée; il ne permet pas de prélever des échantillons de lymphe de temps en temps, ni de séparer la lymphe du conduit de celle du tronc cervical; il ne permet pas non plus d'établir une fistule permanente. En outre, il n'évite pas les difficultés inhérentes aux adhérences du confluent jugulo-sous-clavière avec le cul-de-sac supérieur de la plèvre et avec les aponévroses cervicales supérieure et moyenne, difficultés qui, d'ailleurs, ne sont pas trop grandes, car, dans cette méthode par la sous-clavière, on doit aussi, par précaution, préparer avec soin le croisement veineux, à cause de la présence possible, et même presque constante, de la petite veine décrite plus haut, qui y débouche et qui rendrait la lymphe sanguinolente. Enfin, dans la sous-clavière également, de même que dans la jugulaire, se trouve une valvule souvent suffisante, qui peut être annulée par la canule, enfoncée au delà de cette valvule.

---

(1) *Beiträge zur physiologischen Chirurgie der vom Sympathicus innervirten Organe* (*Engelmann's Archiv*, 1905, S. 186).

(2) Loc. cit.



Sur le mode de se comporter de l'hydroxylamine dans l'organisme animal (1).

NOTE des Drs **R. CIUSA** et **R. LUZZATTO**.

(Institut de Chimie générale de l'Université de Bologne et Institut pharmacologique de l'Université de Camerino).

(RÉSUMÉ DES AUTEURS)

L'action de l'hydroxylamine sur l'organisme animal a été l'objet d'observations de la part de plusieurs auteurs, parmi lesquels nous rappelons en première ligne: Bertoni et Raimondi (2), Lewin (3), Lewin et Goldschmidt (4), Löw (5), Pasquali (6), etc.

Suivant Bertoni et Raimondi, l'hydroxylamine serait fortement toxique par suite de son action sur le sang, dans le sens qu'elle se transformerait, en s'oxydant, en acide nitreux, lequel, comme on le sait, donne lieu à de la méthémoglobine et paralyse ainsi la capacité respiratoire du sang.

Cette explication est acceptée aussi par les autres auteurs cités, à l'exception de Löw, qui explique d'une autre manière l'action toxique de l'hydroxylamine, c'est-à-dire en admettant que cette substance se combine avec l'albumine et forme une oxyme.

Déjà, en lisant le travail de Bertoni et de Raimondi, il nous avait semblé que l'action de l'hydroxylamine sur le sang ne pouvait être considérée comme identique à celle des nitrites. On sait, en effet, que ces derniers donnent lieu constamment, aussi bien *in vitro* que lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme en certaine quantité, à de la méthémoglobine, laquelle présente des caractères spectroscopiques très bien définis. En effet, le sang d'un animal

---

(1) *Rend. della R. Acc. dei Lincei*, vol. XVII, ser. 5ª, 1º sem., fasc. 12, 1908.

(2) *Rend. Ist. Lombardo* [2], XV, 122.

(3) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, vol. XX, p. 306.

(4) *Id.*, *id.*, vol. XXXVII, p. 65.

(5) *Pflüger's Arch.*, vol. XXXV, p. 516. Voir aussi EICHHOFF, *Monasth. Dermat.*, vol. VIII, p. 12; MARPMANN, *Ph. C.*, vol. XXX, p. 245.

(6) *Bollettino Chimico Farmacologico*, 1894, p. 577.

empoisonné avec des nitrites, ou le sang auquel on a ajouté directement un nitrite, ou du ferricyanure, ou d'autres poisons qui, indubitablement, donnent lieu à de la méthémoglobine, présente deux pâles raies qui coïncident presque avec celles de l'oxyhémoglobine, et une troisième raie, également pâle, dans la région du rouge, dont les longueurs d'onde sont exactement établies. Ce spectre, par l'adjonction d'un agent réducteur $(NH_4)_2S$, $SnCl_2$, réactif de Stockes, etc., se transforme rapidement en le spectre de l'hémoglobine réduite. Or, suivant Bertoni et Raimondi, si l'on ajoute du sulfure d'ammonium à la solution de sang traitée par le $NH_2OH.HCl$, le spectre ne se modifie aucunement.

Cette différence dans le mode de se comporter spectroscopique de l'hydroxylamine, comparativement aux nitrites, et les connaissances que l'on a maintenant sur son mode de se comporter en présence des oxydants, comme aussi ses relations bien connues avec les autres composés de l'azote, nous ont fait penser que l'hydroxylamine, avant de s'oxyder en acide nitreux, pouvait passer à travers la bioxyammoniaque, laquelle, ou directement, ou par des transformations successives, aurait pu produire ces différences.

Dans nos expériences, nous nous sommes occupés de déterminer en premier lieu la toxicité de l'hydroxylamine et de rechercher si, dans les urines d'animaux auxquels cette substance avait été administrée par voie gastrique ou hypodermique, il était possible de démontrer la présence de l'hydroxylamine ou de ses produits d'oxydation, en dirigeant particulièrement notre attention sur l'acide nitreux. En même temps on étudia spectroscopiquement le sang d'animaux empoisonnés avec de l'hydroxylamine.

D'après les résultats d'un grand nombre d'expériences, nous pouvons dire que l'hémoglobine est beaucoup plus toxique que les nitrites; ainsi, par exemple, des lapins du poids de gr. 1500-2000 ne supportent pas des doses supérieures à gr. 0,11 de chlorhydrate d'hydroxylamine, donnés par voie gastrique ou hypodermique, tandis que, à des lapins du même poids, nous avons pu donner jusqu'à gr. 0,60 de nitrite sodique sans qu'ils présentassent aucun trouble apparent. Après l'administration de chlorhydrate d'hydroxylamine, l'urine ne présente rien d'anormal, si les doses ne dépassent pas 6-7 cgr.; à doses plus élevées, l'albumine apparaît dans l'urine, et très souvent l'hémoglobine (1).

(1) A l'autopsie, les animaux empoisonnés avec le chlorhydrate d'hydroxylamine présentent de graves altérations hépatiques et rénales (néphrite parenchymateuse très aiguë, souvent hémorragique).



Nous avons recherché dans l'urine, l'hydroxylamine aussi bien que l'acide nitreux: on *ne rencontra jamais* l'hydroxylamine (1). Pour ce qui se rapporte à l'acide nitreux, il ne nous fut donné de le rencontrer que très rarement et en quantités à peine appréciables. A cet égard, il peut se faire que les conditions individuelles, variables d'un animal à l'autre, et aussi chez le même animal, suivant les diverses circonstances, puissent, elles aussi, influer ou non sur l'apparition de l'acide nitreux.

Même en administrant des nitrites à petites doses (gr. 0,02; 0,10), on pouvait facilement en démontrer la présence dans l'urine (2).

L'étude spectroscopique du sang des animaux empoisonnés par la voie gastrique, ou hypodermique, ou endoveineuse, avec du chlorhydrate d'hydroxylamine, présente un intérêt notable; mais l'étude du spectre du sang, auquel on a ajouté *in vitro* des doses variables de chlorhydrate d'hydroxylamine, offre un intérêt plus grand encore à cause des résultats que l'on obtient; et même, comme nous le verrons sous peu, seule, la recherche spectroscopique peut nous éclairer sur les diverses oxydations successives que subit l'hydroxylamine.

Pour ce qui se rapporte à l'action de l'hydroxylamine sur le sang *in vivo,* nous rappelons que le tableau spectroscopique ne présente pas la constance absolue de résultats que l'on obtient dans les expériences *in vitro* (très probablement, cela dépend du fait que la quantité d'hydroxylamine que l'on ajoute à une solution de sang, préparée pour une recherche spectroscopique, arrive à être relativement et certainement beaucoup plus forte que celle que l'on peut administrer à un animal sans le tuer). Dans quelques cas on eut nettement le spectre de la méthémoglobine; d'autres fois, bien que la raie caractéristique dans le rouge disparaisse par adjonction de $(NH_4)_2S$, on n'observe qu'à un degré minime la réduction des deux raies entre D et E (hémoglobine oxyazotique); d'autres fois, par adjonction du réducteur, la raie dans le rouge (caractéristique de la méthémoglobine) disparaissait, tandis qu'il en apparaissait une autre, également dans le rouge, mais d'une longueur d'onde moindre (sulfohémoglobine); d'autres fois, enfin, contrairement à tous les cas dans lesquels il s'agit de

(1) PASQUALI (l. c.), qui affirme avoir trouvé l'hydroxylamine dans l'urine et dans les organes, employa, dans son expérience, un très gros chien auquel il administra des doses très élevées de $NH_2OH \cdot HCl$.

(2) Si la dose de nitrite administrée en une seule fois est notable (gr. 0,50; 0,60), son élimination par l'urine continue pendant 3-4 jours.



spectres complexes, on eut uniquement le spectre de l'oxyhémoglobine.

Comme nous l'avons déjà dit, c'est en étudiant l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur le sang *in vitro* qu'on obtint des résultats constants, qui éclairent ces apparentes contradictions.

A un sang normal de bœuf, défibriné et dilué, on ajouta un cristallin de chlorhydrate d'hydroxylamine. Avant l'adjonction, on pouvait établir ainsi les positions des raies:

1) $\alpha = \lambda$ 0,589 — 0,570 centre λ 0,5785;
2) $\beta = \lambda$ 0,555 — 0,528 „ λ 0,541.

Après l'adjonction, on voit que les deux raies vont notablement en pâlissant et en se rétrécissant:

3) $\alpha' = \lambda$ 0,589 — 0,575 centre λ 0,5825;
4) $\beta' = \lambda$ 0,555 — 0,533 „ λ 0,543.

En même temps apparaît, dans le rouge, une pâle raie ainsi limitée:

5) $\Upsilon = \lambda$ 0,644 — 0,626 centre λ 0,635.

On a donc un spectre très semblable à celui de la méthémoglobine.

Si on ajoute quelques gouttes de sulfure d'ammonium, la raie Υ disparaît immédiatement, mais il en apparaît une autre plus à droite, également dans le rouge, extraordinairement intense, ainsi limitée:

6) $\Upsilon' = \lambda$ 0,630 — 0,612 centre λ 0,621.

Les deux autres raies pâlissent un peu; cependant, même après un temps très long, on peut les limiter ainsi:

7) $\alpha'' = \lambda$ 0,589 — 0,574 centre λ 0,582;
8) $\beta'' = \lambda$ 0,555 — 0,533 „ λ 0,543.

Champ entièrement absorbé après λ 0,510.

L'espace entre les deux raies α'' β'', bien que clair, l'est certainement moins qu'il ne l'était avant l'adjonction du sulfure d'ammonium, ce qui indique une certaine réduction de la méthémoglobine, réduction confirmée par la disparition de la raie Υ.

Le spectre (3, 4, 5), qui, comme nous l'avons dit, ressemble si fort à celui de la méthémoglobine, doit être regardé, pour la manière dont il se comporte en présence des réducteurs, comme un spectre complexe, c'est-à-dire formé par la superposition du spectre de la méthémoglobine à celui de l'hémoglobine oxyazotique. En

effet, par l'adjonction du sulfure d'ammonium, la raie γ disparaît, et le champ dans le vert entre α″ et β″ s'obscurcit un peu. Et le spectre que l'on obtient alors est encore complexe, parce qu'il est formé par la superposition du spectre de l'hémoglobine, raie α″ β″, et de celui de la sulfohémoglobine, raie γ′. Et, que cette raie - γ′ - soit précisément celle de la sulfohémoglobine, cela ressort, non seulement de la coïncidence de la longueur d'onde, mais encore du fait que, si on emploie comme réducteur le réactif de Stockes au lieu du sulfure d'ammonium, la raie γ disparaît; les raies α″ β″ persistent, avec les caractères de l'hémoglobinoxyazotique, et la raie γ n'apparaît pas.

		Trouvé
Méthémoglobine: Donnée par les auteurs	$\alpha : \lambda = 0{,}583$	$\lambda = 0{,}5825$
	$\beta : \lambda = 0{,}541$	$\lambda = 0{,}543$
	$\gamma : \lambda = 0{,}634$	$\lambda = 0{,}635$.
Sulfohémoglobine „ „ „ (1)	$\lambda = 0{,}6198$	$\lambda = 0{,}6210$.
Hémoglobine-oxyazotique „ „ (2)	$\alpha : \lambda = 0{,}5805$	$\lambda = 0{,}5820$
	$\beta : \lambda = 0{,}5430$	$\alpha = 0{,}5430$.

Tout cela peut s'interprêter de la manière suivante: en admettant que l'hydroxylamine soit oxydée par le sang en acide nitreux et en oxyde d'azote. L'acide nitreux donnerait lieu à la méthémoglobine avec son spectre réductible, et l'oxyde d'azote, à l'hémoglobine oxyazotique. Il n'est pas difficile d'expliquer le mécanisme de la réaction en admettant que l'hydroxylamine, avant de s'oxyder en acide nitreux, passe à travers la bioxyammoniaque.

$NH_2OH \rightarrow NH(OH)_2 \rightarrow N(OH)_3$ ou, ce qui est la même chose,
$NH_2OH \rightarrow NHO \rightarrow HNO_2$.

La bioxyammoniaque, en réagissant avec l'acide nitreux, donnerait l'oxyde d'azote.

$$NHO + HNO_2 = 2NO + H_2O.$$

On pourrait admettre aussi que la bioxyammoniaque passe en oxyde d'azote par oxydation directe

$$HNO \leftarrow NO.$$

Et, qu'il s'agisse d'une oxydation de l'hydroxylamine par le moyen du sang, c'est ce qu'il est facile de démontrer en réduisant

(1) Voir J. Formánek, *Spektralanalyse*, Berlin, 1905, p. 285.
(2) Beccari et Rimini, *Bollet. R. Acc. Med. Rom.*, 1899, III.



d'abord le sang avec du sulfure d'ammonium et en ajoutant ensuite l'hydroxylamine: dans ce cas, le spectre de l'hémoglobine réduite persiste, et l'on voit apparaître la raie Υ', dans le rouge, de la sulfohémoglobine. Si la réduction se fait avec le réactif de Stockes, cette dernière raie, comme on devait s'y attendre, n'apparaît pas (1). En d'autres termes, l'hydroxylamine n'est pas oxydée par du sang asphyxique.

---

(1) Un fait intéressant à observer, c'est la grande facilité avec laquelle, en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine et par l'adjonction de sulfure d'ammonium, se forme le spectre de la sulfohémoglobine. Comme on le sait, ce spectre se forme en même temps que celui de l'oxyhémoglobine, si l'on fait traverser le sang par un courant de H_2S et d'air, ou en même temps que celui de l'hémoglobine réduite, si l'on ajoute au sang un grand excès de sulfure d'ammonium. Or nous avons vu que, même de petites quantités de sulfure déterminent, dans le sang traité par du chlorhydrate d'hydroxylamine, la formation de notables quantités de sulfohémoglobine, comme on le déduit de l'intensité de la raie caractéristique; et l'on ne peut admettre que ce soit l'H_2S mis en liberté par l'acidité du chlorhydrate d'hydroxylamine qui détermine le phénomène, parce que le même fait se produit aussi lorsqu'on alcalinise d'abord le sang. Déjà Bertoni et Raimondi (loc. cit.) avaient mentionné l'apparition de ce phénomène, en disant que, si on réduit le sang avec du $(NH_4)_2S$ et qu'on ajoute ensuite du chlorhydrate d'hydroxylamine, il se forme une raie bien limitée et obscure dans le champ du rouge. Il n'est certainement pas facile d'expliquer pourquoi l'hydroxylamine rend si aisée la production de sulfohémoglobine. Sans vouloir rien affirmer avec certitude à ce sujet, nous tendrions à admettre que c'est la bioxyammoniaque qui facilite, dans ces conditions, la formation de la sulfohémoglobine; en effet on obtient également le même spectre, si, comme nous l'avons trouvé, on ajoute successivement, à du sang alcalinisé, le sel d'Angeli (le nitrohydroxylaminate sodique) et du sulfure d'ammonium, ou bien si, comme l'ont trouvé Beccari et Rimini, on ajoute à ce sel le sang déjà alcalinisé auparavant avec du sulfure. Les auteurs susdits (*Annali di Chimica e Farmacologia*, n. 4, 1896) trouvèrent que le sel d'Angeli, même en solution alcaline, se décompose, au contact du sang, en oxyde d'azote: or, il est vraisemblable qu'une partie de ce sel subit aussi la scission alcaline connue en acide nitreux et en bioxyammoniaque (A. Angeli, *Sopra alcuni composti ossigenati dell'azoto*, Firenze, 1907, p. 14)

$$\begin{matrix} NOOH \\ \| \\ NOH \end{matrix} \longrightarrow \begin{matrix} NOOH \\ \\ NOH \end{matrix}$$

laquelle, dans ce cas, comme dans sa formation de l'hydroxylamine, rendrait le sang si facilement attaquable par le sulfure ammonique. Si le sel d'Angeli est ajouté au sang non alcalinisé auparavant (cas dans lequel il subit complètement la scission en oxyde d'azote

$$H_2N_2O_3 = H_2O + 2NO),$$

on n'observe alors aucunement la formation de la sulfohémoglobine après l'adjonction du sulfure.

L'oxydation de l'hydroxylamine en oxyde d'azote et la formation consécutive d'hémoglobine oxyazotique nous expliquent maintenant, au moins en partie, pourquoi l'hydroxylamine a une toxicité si supérieure à celle de l'acide nitreux. Ce dernier, dans le sang, donne lieu seulement à de la méthémoglobine, beaucoup moins stable que l'hémoglobinoxyazotique, laquelle se trouve certainement parmi les composés les plus stables que forme l'hémoglobine avec les différents gaz (comme on le sait, l'hémoglobinoxyazotique est encore plus stable que la carboxyhémoglobine elle-même). En outre, nous ne devons point oublier que, chez les animaux empoisonnés avec le chlorhydrate d'hydroxylamine, on rencontre des faits très marqués d' hémolyse (hémoglobinurie) et des altérations profondes des organes; c'est pourquoi, sans aucun doute, le mécanisme de son action toxique est très complexe.

Comme conclusion nous pouvons dire:

1) L'hydroxylamine est un poison 4-5 fois plus énergique que l'acide nitreux.

2) Dans le sang *in vitro,* elle est oxydée, non seulement en acide nitreux, comme on l'avait observé jusqu'à présent, mais aussi en oxyde d'azote, très probablement par formation intermédiaire de bioxyammoniaque, suivant ce que nous avons exposé.

3) L'oxydation de l'hydroxylamine serait effectuée par l'oxygène atmosphérique au moyen du sang qui agirait comme cathalisateur.

4) On obtient l'hémoglobine oxyazotique, non seulement par l'action du sel d'Angeli (Beccari et Rimini) et par l'action de l'oxyde d'azote sur le sang (Hermann, Hoppe-Seyler), mais encore, bien que mêlée à de la méthémoglobine, par l'action de l'hydroxylamine.

Uroroséinurie expérimentale et mode de se comporter de quelques oximes aromatiques dans l'organisme (1).

RECHERCHES de G. **MEI-GENTILUCCI**, Élève interne.

(Institut Pharmacologique de l'Université de Camerino).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Sur le désir du Prof. R. Luzzatto et sous sa direction, j'ai étudié le mode de se comporter, dans l'organisme animal, de quelques oximes aromatiques, et j'ai trouvé des faits qui ne me semblent pas sans intérêt, non seulement par eux-mêmes, mais encore par rapport à l'étude d'un pigment urinaire assez peu connu: l'*uroroséine.*

Les données de la littérature touchant le mode de se comporter des oximes dans l'organisme animal sont, à vrai dire, très restreintes (2). On sait que, en général, les oximes sont des substances douées d'une toxicité assez grande, à cause de la facilité avec laquelle le groupe = NOH se transforme en hydroxylamine, poison très énergique du sang. On sait aussi que les aldoximes sont beaucoup plus toxiques que les acétoximes, ces dernières étant moins facilement attaquables et réductibles par l'organisme. Cela concorde avec ce qui a lieu *in vitro,* c'est-à-dire que les oximes des acétones sont beaucoup plus résistantes que les oximes des aldéhydes. Dans l'organisme, à cause du fait qui vient d'être mentionné, ce n'est que très rarement que les acétoximes sont plus toxiques que les acétones d'où elles dérivent, contrairement à ce qui a lieu pour les aldoximes.

Les oximes que j'ai étudiées appartiennent toutes à la série aromatique.

---

(1) *Archivio di Farmacologia e Terapeutica*, vol. XIV, fasc. 4, p. 229-251.

(2) Voir, à ce sujet, S. FRÄNKEL, *Die Arzneimittel Sinthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischen Aufbau und Wirkung,* Berlin, 1901.



Elles furent préparées et me furent gracieusement offertes par le Prof. R. Ciusa, assistant près l'Institut de Chimie générale de l'Université de Bologne.

Expériences sur la cinnamylidénacétophénonoxime

$$C_6H_5 - CH = CH - CH = CH - \underset{\underset{NOH.}{\|}}{C} - C_6H_5$$

Dans mes recherches, je me suis servi des lapins dans la plupart des cas, parce que, à Camerino, il n'est pas toujours facile de se procurer des chiens d'expérience.

La substance, étant donnée son insolubilité dans l'eau et dans un grand nombre d'autres véhicules, fut administrée mêlée à du son ou à de l'herbe triturée.

Les animaux supportaient très bien des doses de gr. 2-4, sans aucun trouble apparent. Malgré cela, pour les doses susdites, il se manifestait déjà quelques modifications dans les caractères chimiques de l'urine.

Les acides, spécialement l'acide chlorhydrique concentré, y produisaient un trouble et une augmentation d'intensité de la coloration jaune (dose de gr. 1,50-2), ou un précipité très abondant, jaune, floconneux, caractéristique (dose de 4-6 gr.). Avec de l'acide acétique, ce précipité n'avait pas lieu.

J'essayai inutilement, à plusieurs reprises, et avec différents moyens, d'isoler ce précipité, que l'examen microscopique démontra amorphe, et je tentai de le retenir à travers du charbon animal.

A mesure que l'urine filtrait, je vis que le papier à filtre prenait une couleur rosée, qui, avec le temps, devenait toujours plus intense. J'essayai alors d'extraire, avec quelque dissolvant, la substance qui donnait cette couleur au papier buvard, et j'y parvins, soit avec l'alcool éthylique, soit avec l'alcool amylique; mieux, cependant, avec ce dernier. La solution alcool-amylique avait une coloration fortement rosée, qui disparaissait quand on ajoutait une goutte de solution d'hydrate de soude ou de potasse, et qui reparaissait, bien que plus faible, à la suite de l'adjonction d'un acide minéral dilué.

En faisant évaporer l'alcool amylique au bain-marie, on eut un résidu d'aspect résinoïde. Je me convainquis que deux substances principalement étaient extraites par l'alcool amylique: l'une résinoïde, l'autre qui colorait en rose le papier à filtre.

Je pensai que la première était constituée par des *acides résinoïdes*. De fait, le trouble ou le précipité qui se formait par

l'action des acides minéraux se dissolvait facilement par adjonction d'éther, et, en faisant évaporer ce dernier, on avait un résidu avec tous les caractères des acido-résines (1), tels qu'ils apparaissent spécialement après l'administration de balsamiques (2) ou d'acides aromatiques, lesquels ne s'oxydent pas en acide benzoïque, c'est-à-dire de manière à ne pas être éliminés comme acide hippurique.

Pour ce qui se rapporte à la substance colorante, qui était retenue par le charbon et si bien extraite par l'alcool amylique ou par l'alcool éthylique, l'aspect rosé de ses solutions alcooliques me fit penser qu'il pouvait s'agir d'un pigment urinaire encore peu étudié, spécialement pour ce qui se rapporte à sa genèse. Je veux parler de l'*uroroséine.*

Cette substance fut découverte par Nencki et Sieber (3), lesquels trouvèrent qu'elle apparaît dans 10 °/₀ environ des urines pathologiques examinées dans diverses maladies, telles que le diabète, la chlorose, l'ostéomalacie, le typhus, etc. Suivant Rosin (4), elle se trouverait dans toute urine normale, mais en quantités minimes.

Il ne me sembla pas que ce fût le cas de penser à l'*uroérythrine*, qui est la substance colorante des urates, ceux-ci ne se trouvant certainement pas en quantité supérieure à la normale. En outre, l'*uroérythrine* donne au papier buvard, à travers lequel filtre l'urine, une couleur rosée certainement différente de celle que j'avais extraite au moyen de l'alcool.

La réaction que donnent les auteurs pour reconnaître l'uroroséine (coloration rouge jusqu'à un beau rose — que l'on peut extraire de l'alcool amylique — par adjonction, à l'urine, de H_2SO_4 ou de HCl à 25 °/₀) était un peu en désaccord avec ce que j'avais trouvé, à savoir: que l'acide chlorhydrique, ajouté à l'urine, produisait dans celle-ci un précipité jaune et que l'extrait amylalcoolique devenait également jaune quand on le traitait par de l'acide minéral dilué. Mais cela pouvait dépendre du fait que, dans les urines que j'ai examinées, étaient présentes des substances ayant les caractères des acido-résines, capables, par leurs propriétés, de précipiter en jaune, à la suite de l'adjonction d'acides minéraux, et de masquer les réactions de l'uroroséine. Il aurait été nécessaire de

---

(1) Cfr. Hammarsten, *Lehrbuch der physiologischen Chemie*, 1904, p. 556.

(2) Voici encore H. Vieht, *Ueber die Wirkungsweise der Balsamica* (*Sonderabdruk aus der. med. Klinik*, 1905, n. 50, p. 10).

(3) Nencki et Sieber, *Journ. f. prakt. Chem.*, XXVI.

(4) Rosin, *Ein Beitrag zur Lehre von den Harnfarbstoffen* [*Ueber das sogenannte Urorosein*] (*Harnrosa. — Deutsche medic. Wochenschr.*, 1893, 51-54).



séparer l'uroroséine des acido-résines susdites, mais je n'y parvins en aucune manière, bien que, à plusieurs reprises, j'eusse essayé de le faire, en me servant de différents moyens. Je recourus alors à l'examen spectroscopique de l'extrait alcoolique et amylalcoolique, et les caractères microscopiques ne me laissèrent aucun doute sur l'identification de la substance, me démontrant que mes prévisions étaient justes et que, par conséquent, il s'agissait réellement d'uroroséine (raie entre $\lambda 0,^{\mu} 570$ et $\lambda 0,^{\mu} 547$, avec centre $= \lambda 0,^{\mu} 558$). Aucun autre pigment urinaire connu ne présente des caractères analogues à ceux que j'ai trouvés et qui sont également décrits par les auteurs (1).

Je fais observer aussi, pour des considérations que j'indiquerai plus loin, que, en traitant l'urine par du charbon animal, sans adjonction précédente d'acides, on avait également la coloration rosée sur le papier à filtre et les mêmes caractères dans l'extrait amylalcoolique.

Dans l'urine, l'urobiline se montra abondante. Je voulus cependant examiner la toxicité de la substance, et, dans quelques expériences exécutées, je vis que, pour des lapins du poids de Kg. 2 environ, il fallait gr. 8 de substance pour produire la mort, qui survenait, en général, dans l'intervalle de deux jours. Les symptômes que l'on observe dans ces cas étaient: état de dépression de l'animal et hémoglobinurie, qui précédait de peu la mort.

La quantité d'urine allait en diminuant, mais, spécialement durant le premier jour, celle-ci contenait en abondance des acides résinoïdes et de l'uroroséine.

A l'autopsie, on trouva de graves lésions inflammatoires, spécialement aux dépens du parenchyme rénal. Il est probable que, dans ces cas, la mort était due spécialement à l'action de l'hydroxylamine qui pouvait se former de gr. 8 de cinnamylidénacétophénoménonoxime.

Parvenu à ce point de mes recherches, je me demandai si l'*uroroséinurie* et l'*élimination d'acides résinoïdes* étaient dues à l'action, pour ainsi dire, de tout l'ensemble moléculaire de la substance étudiée, ou bien à un ou à plusieurs des différents groupements atomiques par lesquels on peut considérer que cette substance est constituée.

(1) Voir, à ce sujet, NEUBAUER et VOGEL (Huppert), *Anleitung zur qualitativen u. quantitativen Analyse des Harns*, Wiesbaden, 1890.



Pour la formation et l'élimination des acido-résines, je pensai immédiatement, comme je l'ai mentionné plus haut, qu'elles étaient liées à la présence du radical cinnamylidénique, en me rappelant que l'on a les mêmes données quand on administre diverses substances balsamiques, dont les principes actifs sont donnés également par de l'acide cinnamique ou par des dérivés ayant une grande affinité avec celui-ci.

Pour l'uroroséinurie, je voulus voir si le groupe = NOH, caractéristique des oximes, jouissait en cela d'une grande importance (soit par sa propre action, soit par sa transformation en hydroxylamine), et, cela étant donné, si sa présence était réellement nécessaire, et, dans le cas où elle le serait, si elle en représentait aussi la condition suffisante.

La question était ardue et je ne l'aurais certainement pas résolue si je ne m'étais servi d'expériences comparatives, que — résumant brièvement ici le travail original — je groupe dans le tableau suivant:

Substance administrée	*Sa formule de constitution*	*Uroroséinurie*	*Élimination d'acido-résines*
cinnamylidénacétophénon-oxime	$C_6H_5-CH=CH-CH=CH-C(=NOH)-C_6H_5$	+	+
cinnamylidénacétophénone	$C_6H_5-CH=CH-CH=CH-CO-C_6H_5$	—	+
α-pipéronaloxime	$CH_2\langle O_2 \rangle C_6H_3-CH=NOH$	—	—
α-anisaldoxime	$CH_3O-C_6H_4-CH=NOH$	—	—
α-benzaldoxime	$C_6H_5-CH=NOH$	—	—
α-cinnamaldoxime	$C_6H_5-CH=CH-CH=NOH$	—	—
acétophénonoxime	$C_6H_5-C(=NOH)-CH_3$	—	—
cinnamylidénacétophénonhydroxylaminoxime	$C_6H_5-CH(NHOH)-CH=CH-CH(H)-C(=NOH)-C_6H_5$	—	+

De ce tableau, il résulte qu' " *on eut uroroséinurie uniquement à la suite de l'administration de cinnamylidénacétophénonoxime* „ et que l'on eut, au contraire, " *formation et élimination d'acido-résines à la suite de l'administration de cinnamylidénacétophénone — cinnamylidénacétophénonoxime — cinnamylidénacétophénonhydroxylaminoxime* „.

Étant donnée l'importance du groupe cinnamylidénique

$$C_6H_5 - CH = CH - CH = \dots$$

pour la formation des acido-résines, il peut sembler étrange qu'on n'ait pas observé leur apparition dans les urines après l'administration de α-*cinnamaldoxime.* C'est, au contraire, en étudiant le mode de se comporter de cette oxime (dont je parlerai plus loin), que je suis arrivé à l'idée que, pour la production des acido-résines, il ne suffit pas, bien que cela soit nécessaire, que, dans la molécule introduite, figure le groupe $C_6H_5 - CH = CH - CH \dots$, mais qu'il faut probablement que celui-ci *ne se transforme pas dans l'organisme en acide cinnamique* (et dans ce cas il s'accouplerait à la glycocolle et serait éliminé comme acide hippurique), *mais qu'il se modifie en s'accouplant à d'autres produits,* donnant lieu à ces substances, si peu connues au point de vue de leur constitution chimique. En effet, lorsqu'on administre de la α-*cinnamaldoxime,* le groupe cinnamylidénique n'est pas modifié, parce que cette molécule est éliminée en partie telle quelle, c'est-à-dire comme oxime, et en partie comme aldéhyde.

Dans sa disposition, le tableau reproduit l'ordre chronologique de mes expériences. Après avoir obtenu l' uroroséinurie avec la cinnamylidénacétophénonoxime, j'essayai le *cinnamylidénacétophénone,* qui en diffère seulement par l'absence du groupe = NOH, et l'on n'eut pas d'uroroséinurie. Après avoir essayé ainsi la grande influence du groupe = NOH sur la production de ce phénomène, je voulus voir si ce groupe avait la même importance en figurant dans n' importe quelle molécule, et j'étudiai ainsi l'α-*pipéronaloxime,* l'α-*anisaldoxime,* l'α-*benzaldoxime.* Je n'observai jamais l'uroroséinurie, et je conclus, en conséquence, que le groupe = NOH ne suffit pas par lui-même, pour la produire.

Je voulus alors essayer, pour ainsi dire, la part prise par les autres groupes de la cinnamylidénacétophénonoxime dans la production d'uroroséine, en privant cette molécule, d'abord du groupe acétophénonique, puis du groupe cinnamylidénique, c'est-à-dire en expérimentant avec de l' α-*cinnamaldoxime* et avec de l' *acétophénonoxime.* Avec ses substances non plus, je n'obtins pas

l'uroroséinurie. C'est donc à tous les groupements constitutifs de la molécule de la cinnamylidénacétophénonoxime, mais à aucun isolément, qu'est due la production d'uroroséine, c'est-à-dire que tous ses groupes contribuent, si l'on peut s'exprimer ainsi, à donner lieu aux modifications de l'échange matériel, aux altérations du pigment sanguin auxquelles nous devons la formation d'uroroséine. — Mais cela ne suffit pas. — Suivant moi, avec la cinnamylidénacétophénonhydroxylaminoxime — que j'administrai en dernier lieu — on n'eut pas d'uroroséinurie, parce que cette substance est très toxique (à cause de la labilité du groupe — NHOH elle donne facilement lieu à une formation d'hydroxylamine) et qu'on ne peut administrer aux animaux la dose qui serait nécessaire pour avoir une production d'uroroséine (1). — On doit donc tenir compte aussi du coefficient dose.

J'ai lu la littérature qui se rapporte à l'uroroséine, spécialement les travaux de Nencki et Sieber (2), de Rosin (3), de Zawadzki (4), de Ssalaskin (5), de Garrod et Hopkins (6), et un fait, à première vue, semble fondamentalement différent de ce que d'autres auteurs ont observé. Zawadzki croit que l'uroroséine se trouve accouplée avec de l'acide sulfurique, c'est-à-dire sous forme d'éther sulfurique; suivant Rosin, au contraire, il s'agirait d'accouplement avec une autre substance, parce qu'il n'a pas pu démontrer dans son chromogène la présence d'acide sulfurique. — Dans mon cas, le papier à filtre, contenant le charbon à travers lequel filtrait l'urine, se colorait fortement en rose, non seulement quand l'urine avait été précédemment traitée par de l'HCl ou par de l'HNO_3, mais *encore quand elle n'avait été soumise à aucun traitement.* Il ressortirait de là que l'uroroséine, dans les urines que j'ai examinées, se trouvait, non à l'état de chromogène, mais à l'état d'*uroroséine*

(1) Les recherches de Ciusa établissent que cette substance, *in vitro,* donne également lieu à la formation d'hydroxylamine. En faisant bouillir pendant 5 minutes la cynnamylidénacétophénonhydroxylaminoxime avec de l'acide acétique, cet observateur obtint l'oxyme et l'hydroxylamine (R. Ciusa, Comunicazione privata).

(2) Nencki et Sieber, l. c.

(3) Rosin, l. c.

(4) I. Zawadzki, *Oxydation des Urobilins zur Urorosein* (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. XXVIII, 450).

(5) S. Ssalaskin, *Zur Frage von der Oxydation des Urobilins zur Urorosein* (*Maly's Jahres-Bericht f. Thier-Chemie*, XXVII, 784).

(6) Garrod-Hopkins (*Journ. of Physiol.*, XX, 129).

libre et que, seule, la forte coloration jaune due à la grande quantité d'acido-résines masquait la couleur rose. D'autre part, il pourrait se faire — mais je ne me sens autorisé ni à l'affirmer ni à le nier — que la présence d'acides résinoïdes en quantité notable fût déjà suffisante, à cause de l'acidité donnée à l'urine, pour dédoubler le chromogène. Les expériences d'isolement de l'hypothétique chromogène avec du sulfate d'ammonium (1) ne pouvaient aboutir à rien, dans mon cas, parce que les acido-résines, qui ont tellement compliqué mes recherches et les ont rendues si difficiles, étaient entraînées dans le précipité.

Relativement à l'opinion de Zawadzki, que l'uroroséine dérive de l'urobiline par oxydation, je puis dire, d'après mes expériences, que, bien que l'uroroséine se produisît, les urines que j'ai examinées contenaient encore une notable quantité d'urobiline. Ce fait, joint à la considération que la cinnamylidénacétophénonoxime est, sans aucun doute, un poison hématique, me fait regarder comme très probable que l'uroroséine dérive d'altérations du pigment hématique. Toutefois, les analogies qui existent entre la substance colorante du sang et celle de la bile, le fait que, après des injections de lymphe de Koch, on a une élimination d'uroroséine, et parfois de l'ictère (2), ne peuvent pas me faire exclure *a priori* les vues de Zawadzki, bien que les données pour une confirmation me fassent défaut.

Dans une prochaine série d'expériences je chercherai à établir si l'on peut parler d'une éventuelle *stercoroséine,* c'est-à-dire d'une élimination de roséine par les fèces.

En administrant les diverses substances susdites, pour résoudre la question exposée plus haut, concernant l'uroroséine, j'ai observé, relativement au mode de se comporter de quelques-unes d'entre elles, quelques faits qui ne me semblent pas dépourvus d'un certain intérêt. Je ne parle pas des expériences faites avec l'*α-pipéronaloxime* (qui, probablement, n'est pas absorbée) et avec l'*α-anisaldoxime,* qui se montra assez toxique, parce que je ne veux reproduire que les observations les plus intéressantes.

A) α-benzaldoxime. — Elle se montra très toxique. Avec une dose de gr. 0,25, administrée par voie gastrique, un lapin

(1) Voir Zoja L., *Il bilinogeno e la bilina nell'organismo sano e malato* (Conferenze cliniche italiane dirette dal Prof. De Giovanni A., n. 7).

(2) L. Zawadzki, l. c.



mourut en 12-15 heures; avec gr. 2,50, par la même voie, un lapin mourut en 3 heures ½. A l'autopsie, les organes avaient une forte odeur de benzaldéhyde.

L'urine exhalait une très forte odeur de benzaldéhyde et réduisait fortement, même à froid, le liquide de Fehling. En ajoutant de l'acétate sodique et du chlorhydrate de phénylhydrazine, on eut, après avoir chauffé très peu de temps au bain-marie, un abondant précipité blanchâtre, constitué par des cristaux en forme d'aiguilles, très longs. Le point de fusion de ce précipité cristallisé par l'alcool (p. f. 152°) démontra qu'il s'agissait de l'hydrazone de la benzaldéhyde. L'α-benzaldoxime est donc éliminée en partie comme benzaldéhyde, mais en partie aussi comme telle, parce que le fort pouvoir réduisant de l'urine était dû à toute la molécule et non à la benzaldéhyde, laquelle, comme les autres aldéhydes aromatiques, n'est pas douée de pouvoir réduisant sur le liquide de Fehling, ou ne le possède qu'à un degré minime (1).

Le groupe = NOH rend cette substance beaucoup plus toxique que l'aldéhyde benzoïque, d'où elle dérive, parce qu'il la rend extraordinairement moins oxydable par l'organisme. En effet, l'aldéhyde benzoïque étant très facilement oxydée en acide benzoïque (2), elle perd presque complètement sa toxicité.

B) α-cinnamaldoxime. — Cette oxyme, non plus, n'est pas oxydée en acide dans l'organisme. L'urine, à la suite de l'administration de cette substance, a une forte odeur d'aldéhyde cinnamique, que le chauffage accentue. Traitée par des alcalis caustiques ou par de l'NH_3, elle donne un très abondant précipité blanc. On distille l'urine dans un courant de vapeur d'eau, et on a la formation de l'hydrazone de l'aldéhyde cinnamique, dont on observe le point de fusion (= 168°). Ainsi donc, ici également, le groupe = NOH diminue l'oxydabilité de la molécule, parce que, en se transformant en hydroxylamine, il altère l'hémoglobine et modifie les capacités oxydatives du sang et des tissus. Je ne puis cependant exclure que les oximes aussi, par elles-mêmes, c'est-à-dire indépendamment de leur transformation en NH_2OH, puissent exercer des actions toxiques sur le sang et modifier aussi les capacités respiratoires et oxydatives des tissus.

C) Acétophénonoxime. — Son administration donne lieu à l'élimination d'une amine primaire. En effet, en distillant l'urine

(1) Voir, à ce sujet, HANS MEYER, *Analyse und Konstitution-Mitteilung organischer Verbindungen*, Berlin, 1903.

(2) Voir S. FRÄNKEL, l. c., p. 70 et 113.

et en traitant le liquide distillé par une solution de KOH et de $CHCl_3$, on a une odeur très forte et caractéristique de carbylamine. Le fait me semble intéressant parce qu'il démontre la réduction du groupe oximique $= NOH$ en un groupe $- NH_2$, réduction énergique et, autant que je sache, non commune. — Je n'ai pas encore pu identifier l'amine éliminée; je reprendrai prochainement cette recherche.

Relativement à la première partie du travail, je me crois autorisé à formuler les conclusions suivantes:

1. On peut obtenir l'uroroséinurie, *expérimentalement,* en administrant aux lapins des doses de gr. 2-6 de cinnamylidénacétophénonoxime.

2. L' uroroséinurie qui se manifeste est due à tous les groupements atomiques constituant la molécule de la cinnamylidénacétophénonoxime; mais on ne peut l'attribuer à aucun d'eux pris isolément.

3. Il n'y a pas d'uroroséinurie à la suite de l'administration de cinnamylidénacétophénonhydroxylaminoxime, probablement parce que le groupe $= NHOH$, qui élève énormément la toxicité de la molécule, est cause qu'on ne peut administrer que de petites doses de substance (gr. 0,25-0,50), insuffisantes pour produire l'uroroséine.

4. On a élimination d'*acido-résines* à la suite de l'administration de cinnamylidénacétophénone — de cinnamylidénacétophénonoxime — de cinnamylidénacétophénonhydroxylaminoxime. Pour ce phénomène, la présence du groupe:

$$C_6H_5 - CH = CH - CH = \ldots$$

dans la molécule est nécessaire, mais non suffisante; il faut que, dans l'organisme, il subisse des modifications spéciales.

Pour la seconde partie du travail je dirai que:

5. l'α-*benzaldoxime* et l'α-*cinnamaldoxime* ne sont pas oxydées dans l'organisme; cela démontre que le groupe oximique $= NOH$ diminue les capacités oxydatives du sang et des tissus. — Ces substances sont éliminées en partie comme telles, en partie comme aldéhydes.

6. L'*acétophénonoxime* donne lieu à l'élimination d'une amine primaire. Il y a donc réduction d'un groupe $= NOH$ en un groupe $- NH_2$.



Sur un appareil particulier de sécrétion observé chez le "Distomum hépaticum" [1]

par le Prof. G. GUERRINI.

(Institut Pathologique de l'École Supérieure de Médecine Vétérinaire de Milan).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

La fine structure du *distomum hépaticum* a été l'objet de nombreuses recherches, aussi bien pour la totalité du parasite que pour quelques-unes de ses particularités: organes de la reproduction, système nerveux, intestin, ventouse, etc. La plupart de ces recherches ont eu pour but la connaissance plus parfaite de la morphologie du trématode; d'autres, nombreuses aussi, son biologisme; d'autres encore, le mécanisme par lequel le parasite peut déterminer dans les tissus les altérations, immédiates et médiates, qui constituent l'anatomie pathologique de la lésion parasitaire.

Mes observations se rapportent exclusivement à une particularité de structure, laquelle, d'ailleurs, pourrait avoir une signification non privée d'importance pour expliquer le mécanisme d'action du parasite. Celui-ci est revêtu, comme on le sait, d'une membrane cuticulaire, qui, sur quelques points, forme des bosses à chacune desquelles correspond un aiguillon squameux.

La cuticule est sillonnée de très nombreux petits canaux, parallèles les uns aux autres et disposés de l'extérieur à l'intérieur.

Immédiatement au-dessous de la cuticule se trouve une couche d'éléments cellulaires contenus dans les cavités d'une formation particulière, à mailles. Mes observations se rapportent précisément à ces cellules.

L'étude en fut faite de différentes manières: ou bien avec ce que l'on appelle les colorations vitales, ou bien avec la technique habituelle d'une fixation, d'un durcissement et d'une coloration des coupes.

---

(1) *Monitore Zoologico italiano*, ann. XIV, n. 6, Firenze, 1908.

Les résultats furent les suivants.

Les cellules en question présentent, avant tout, quelque diversité, soit dans la manière dont elles sont disposées, soit dans l'ensemble de leur forme.

Près de cellules arrondies, régulières comme contour et de dimension considérable, on en rencontre toujours beaucoup d'autres de forme polygonale, oblongue, irregulière, avec les contours sinueux et de très petites dimensions. La dimension du noyau, elle aussi, varie beaucoup, suivant la cellule. Les grosses cellules rondes ont d'ordinaire un noyau gros, arrondi ou légèrement oblong. Les autres cellules ont le plus souvent un petit noyau irrégulier. Le noyau est ordinairement placé à la base, ou près de la base de la cellule.

Ce fait est plus évident dans les cellules plus grosses.

Le protoplasma des cellules a une structure réticulaire. Les filaments du réseau varient beaucoup dans leur dimension et présentent presque toujours un notable grossissement dans les points nodaux du réseau. Les mailles de celui-ci, très irrégulières dans leur forme et dans leur dimension, prennent parfois tout l'aspect d'une véritable et propre vacuolisation. Les noyaux sont, en général, un peu pauvres de contenu chromatinique. Les noyaux, aussi bien que les protoplasmas, contiennent en quantité diverse, d'une très petite à une très grande, un matériel granuleux, formé de granules de différente dimension, parfaitement individualisés.

Relativement à ces granules, on peut, dans les cellules, distinguer systématiquement quelques types.

Un premier type de cellules est représenté par des éléments de grosseur moyenne et de contour régulier, où le noyau est plus ou moins riche de granulations plus ou moins grosses. Le protoplasma de ces cellules contient ordinairement très peu de granules, et presque toujours leur siège se trouve dans la zone la plus rapprochée du noyau. Parfois les granules endonucléaires sont réunis en si grande abondance qu'il est impossible de voir aucune trace de structure du noyau.

Un second type d'éléments cellulaires est représenté par de grosses cellules, presque toujours de forme ronde, dans lesquelles les granules du noyau sont encore en certain nombre, tandis que ceux du protoplasma sont considérablement augmentés. Il s'agit de granules plus abondants dans le protoplasma périphérique, mais qui s'avancent fréquemment jusqu'au bord de la cellule. Ordinairement la dimension des granules est d'autant plus grande que l'on s'éloigne davantage, en quelque sorte, du bord du noyau.

Un troisième type d'éléments est constitué par de grosses cellules, dont quelques-unes arrondies, d'autres de forme polygonale ou allongées considérablement dans le sens longitudinal. Ces cellules possèdent un noyau presque complètement dépourvu de granules et un protoplasma qui, au contraire, en est très riche; les granules ont leur siège dans toutes les parties de celui-ci. Ordinairement les plus gros sont placés, ici encore, plus près de la portion distale de la cellule. Là même où les granules sont en grande abondance, ils maintiennent toujours une individualisation très nette.

Viennent enfin deux autres types de cellules: l'un, de cellules ordinairement un peu flasques; l'autre, de cellules déformées et ratatinées. Dans les deux cas, il n'existe pas de granules à l'intérieur du karyoplasme. Et les granules du protoplasma sont: peu nombreux dans le premier cas, et très peu dans le second. Il peut même se faire que, dans les cellules du dernier type, on n'en trouve aucune trace. Mais, par contre, il existe des granules même hors de la cellule, dans les lacunes entre les mailles desquelles les cellules sont disposées de différentes manières.

Parfois, les lacunes dans lesquelles se trouvent les cellules ne sont pas immédiatement sous la cuticule, mais, entre cette dernière et les premières, s'interpose ou bien une lacune qui n'a pas de cellules, ou bien un système divers de lacunes. Dans ces lacunes interposées, également, il y a souvent des granules en quantité. Les granules sont toujours abondants aussi dans les petits canaux de la cuticule, où ils se disposent l'un au-dessus de l'autre, comme les grains d'un chapelet.

Les caractères de tous ces granules sont toujours ceux, bien connus, des cellules sécrétantes, aussi bien pour la forme et pour les dimensions, que pour le mode de se colorer, de se rassembler, de se disposer, etc. De plus, les cellules des types susdits, depuis celles avec noyau riche et protoplasma pauvre jusqu'à celles à protoplasma riche et noyau pauvre, et depuis celles-ci jusqu'à celles qui, dans le protoplasma et dans le noyau, sont pauvres de granulations, toutes représentent évidemment les phénomènes histo-physiologiques habituels que comprend, morphologiquement, un cycle entier de sécrétion. Et, en même temps, les rapports topographiques des granulations susdites, respectivement avec le noyau et avec le protoplasma, confirment l'origine endonucléaire de ces granulations et leur passage dans le protoplasma, précisément par le mécanisme qui a été observé dans les cellules sécrétantes.

On peut donc conclure:

1° que le *distomum hépaticum* possède, au-dessous de la cuticule, un appareil cellulaire d'éléments isolés ou groupés en acini, lesquels constituent, par leurs caractères, un véritable appareil de sécrétion;

2° que l'exposant histo-physiologique de la sécrétion de ces cellules est donné, morphologiquement, par l'élaboration de granules, de la même manière et dans les mêmes formes que ce qui a déjà été décrit à plusieurs reprises pour les cellules sécrétantes en général;

3° que ce matériel, élaboré par les cellules, se rassemble et fait chemin, par un système particulier de cavités, jusqu'à atteindre la cuticule;

4° enfin que le matériel élaboré par les cellules s'élimine à travers la cuticule par les petits canaux de celle-ci.

Tel est le résultat de l'observation.

Quelle signification peut-on attribuer à l'appareil sécrétant du parasite? C'est ce qu'il est certainement difficile de dire, d'après le seul fait de l'observation morphologique; mais, avec toutes les réserves possibles, il n'est pas invraisemblable, et il n'est pas improbable que, de même que pour d'autres macroparasites, pour le *distomum hépaticum* également cet appareil contribue, par sa sécrétion, à déterminer l'ensemble de faits qui constituent le tableau anatomo-pathologique et physio-pathologique de l'affection parasitaire.

Dans une autre note (1), j'ai émis l'hypothèse que l'appareil de sécrétion localisé sous la cuticule et le mode avec lequel il élabore et élimine sa propre sécrétion, pourraient constituer un argument à l'appui de l'hypothèse du fait toxique dans le mécanisme d'action du *distomum hépaticum*.

(1) Voir *La Clinica Veterinaria*, n. 33 della sezione pratica settimanale, 1908.

L'albuminurie dans l'insuffisance parathyréoïdienne (1).

RECHERCHES du Dr A. **MASSAGLIA**.

(Institut de Pathologie générale de l'Université de Modène).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Vassale ayant démontré que, dans l'appareil thyréo-parathyréoïdien, on doit distinguer deux fonctions spécifiquement diverses, l'une propre de la thyréoïde, destinée à activer l'échange — d'où le myxœdème consécutif à l'abolition de la fonction thyréoïde —, l'autre propre des glandes parathyréoïdes, laquelle neutralise les produits régressifs de l'échange — d'où la tétanie mortelle consécutive à l'abolition de la fonction parathyréoïdienne —; Harley, Albertoni et Tizzoni, Gley, Quinquaud, Cadéac et Guinard, Verstraeten et Vanderlinden, Moussu, Laulanié, Blum, Jeandelize, Manca et Coronedi ayant reconnu qu'il existe un rapport fonctionnel entre le rein et l'appareil thyréo-parathyréoïdien — puisque, quand la symptomatologie thyréo-parathyréoprive s'est établie, il y a albuminurie —, je me suis proposé, dans mes recherches, de déterminer à la perte de laquelle de ces deux fonctions l'albuminurie susdite doit être attribuée, c'est-à-dire quels sont les rapports fonctionnels qui lient le rein avec la thyréoïde et avec les parathyréoïdes.

La physiopathologie a distingué trois divers états d'insuffisance dans la sécrétion de l'appareil thyréo-parathyréoïdien, par rapport à l'organisme: l'un, d'insuffisance parathyréoïdienne manifeste; l'autre d'insuffisance parathyréoïdienne latente; le troisième, d'insuffisance thyréoïdienne. D'après de nombreuses recherches expérimentales sur des chiens, des chats et des lapins, chez lesquels je reproduisis les états d'insuffisance susdits, j'ai cru pouvoir conclure que, de même que la fonction des parathyréoïdes est absolument différente de celle de la thyréoïde, de même aussi doivent

(1) *Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche*, n. 74, ann. 1908.

être différents les rapports qui existent entre ces glandes et le rein. Les glandes parathyréoïdes neutralisent, par leur sécrétion, les produits régressifs de l'échange; une abolition de leur fonction déterminera une auto-intoxication, qui aura comme exposant la syndrome tétanique et l'albuminurie, indice, cette dernière, que les reins ont été lésés. La glande thyréoïde, au contraire, active, comme on sait, l'échange matériel; l'abolition de sa sécrétion donnera le myxœdème, mais elle ne pourra pas avoir des effets rapidement nuisibles sur le rein; d'où l'absence presque constante d'albumine dans les urines des myxœdémateux. En conséquence, l'albuminurie rencontrée par les auteurs après l'opération de thyro-parathyréoïdectomie sera une albumine due à une insuffisance parathyréoïdienne, et non à une insuffisance thyréoïdienne.

Relativement aux rapports qui existent entre le rein et cet état spécial, déjà mentionné, qu'on appelle d'*insuffisance parathyréoïdienne latente,* ayant obtenu l'albumine chez trois chats, sur quatre, et chez sept chiens, sur dix, plus chez deux lapins, animaux qui avaient tous été opérés de parathyréoïdectomie partielle, j'estime que l'organisme en état d'insuffisance parathyréoïdienne latente, bien que ne présentant aucun symptôme de souffrance qui le fasse paraître malade, n'est pas toujours en conditions physiologiques.

La moindre augmentation des toxiques endogènes, due simplement à une activité plus grande de l'échange, suffira pour que la glandule parathyréoïdienne, restée *in situ,* ne soit plus suffisante pour accomplir sa tâche, et pour qu'il se forme une légère auto-intoxication, qui en endommageant les reins, provoquera l'albuminurie.

L'anesthésie cocaïnique des canaux demi-circulaires.

Contribution à la physiologie du labyrinthe (1).

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES du Dr **F. CAPALDO**,
sous la direction du Prof. A. MONTUORI.

(Institut de Sciences Biologiques de Naples. — Section de Physiologie).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

Parmi les dernières recherches concernant la fonction des canaux demi-circulaires de l'oreille, les plus importantes sont toujours celles de König (2), de Breuer (3), de Gaglio (4), sur les troubles consécutifs à l'anesthésie cocaïnique du labyrinthe. Étant démontré que l'abolition de la sensibilité de cet organe détermine les mêmes effets que sa destruction, on doit nécessairement admettre que, normalement, de cet organe, partent des excitations spécifiques, qui contribuent en quelque manière à maintenir l'équilibre du corps. Toutes les théories qui admettent une fonction sensitive du labyrinthe se trouveraient ainsi fortement appuyées, tandis que, d'autre part, il serait démontré que les effets consécutifs à la destruction des canaux demi-circulaires doivent être regardés comme des phénomènes dus, non point à l'irritation du traumatisme, mais à l'absence de la fonction de l'organe détruit.

Les résultats des recherches que nous rapportons dans ce travail démontrent l'erreur fondamentale de la technique suivie par les

(1) *Arch. ital. di Otologia, Rinologia e Laringologia*, vol. XIX, fasc. 4-5, 1908.

(2) KÖNIG, *Ub. die Cocainisation der Bogengänge* (*Centralbl. f. Phys.*, vol. XII, p. 694, 24 dic. 1898).

(3) BREUER, *Pflüger's Arch.*, 1889, XLIV, 135; *Ibid.*, 1897, LXVIII, 596; *Ibid.*, 1898, LXX, 101, *Ibid.*, 1891, XLVIII, 195.

(4) GAGLIO, *Arch. it. de Biol.*, XXXI, 377-399. — *Esperienze sull'anestesia dei canali semicircolari* (*Arch. per le Scienze Med.*, 1898).

auteurs qui se sont occupés de l'anesthésie labyrinthique, et, conséquemment, ils infirment toutes les déductions théoriques importantes qui ressortaient de leurs expériences.

Nous appuyant sur quelques expériences de cocaïnisation des canaux demi-circulaires du pigeon, exécutées dans d'autres buts, nous avons cru opportun de poser le problème suivant:

Les phénomènes consécutifs à l'application de la cocaïne sur les canaux demi-circulaires sont-ils dus à l'anesthésie de ceux-ci, ou bien à une action générale de la substance?

I. — *Action générale de la cocaïne comparativement aux phénomènes consécutifs à des lésions labyrinthiques.*

Si l'on examine la littérature relative à l'action générale de la cocaïne, spécialement chez les pigeons, on trouve bien peu de chose, mais assez pour faire naître le soupçon que l'effet général de petites doses de cocaïne présente quelque analogie avec les troubles consécutifs aux lésions des canaux demi-circulaires. En effet von Anrep (1), le seul qui se soit occupé de l'action de la cocaïne chez les pigeons, en rapportant, à la page 63 de son travail, les phénomènes consécutifs aux injections de milligrammes 4,49 de chlorhydrate de cocaïne par kilogramme de poids de l'animal, s'exprime ainsi:

" Tout le corps oscille et ne peut se maintenir en équilibre qu'à " l'aide des ailes. L'animal exécute des mouvements pendulaires " avec la tête, de droite à gauche et de haut en bas . . . Viennent " ensuite des convulsions rotatoires, la tête tournée en arrière, " puis les pigeons tombent sur le sol, les pattes écartées et la queue " soulevée en manière d'éventail. La tête continue toujours ses " mouvements pendulaires . . . Une demi-heure à une heure plus " tard, le pigeon commence à se remettre. Il se soutient avec grand " effort et marche comme étourdi; il parvient avec beaucoup de " difficulté, et toujours avec l'aide de ses ailes, à se maintenir en " équilibre. Les mouvements de la tête deviennent moins accentués " et, une autre heure après, tous les phénomènes toxiques disparaissent. Les pigeons restent encore pendant plusieurs heures " en complet repos, les yeux fermés, et semblent dormir ".

(1) B. Von Anrep, *Ueber die physiologische Wirkung des Cocain* (*Pflüger's Archiv*, XXI).



Il ressort clairement de cette description que les petites doses de cocaïne, aussi bien au commencement qu'à la fin de leur action, provoquent des difficultés d'équilibre et des oscillations pendulaires de la tête, phénomènes qui trouvent une parfaite analogie avec les phénomènes consécutifs aux lésions des canaux demi-circulaires. Bien que moins évidents, les effets généraux des petites doses de cocaïne chez le chien, chez le cobaye, etc., décrits par von Anrep, rappellent, eux aussi, d'une certaine manière, l'ensemble des phénomènes provoqués par les lésions du labyrinthe. Et il est vraiment étrange que les auteurs qui se sont occupés de l'anesthésie cocaïnique ne se soient pas rappelé le travail classique de von Anrep.

Ces considérations nous suggérèrent l'idée d'étudier la syndrome de l'action générale des doses minimes de cocaïne, comparativement aux phénomènes qui suivent la destruction des canaux demi-circulaires.

Nous rapportons brièvement les phénomènes principaux que présentent les pigeons après l'injection de petites doses de cocaïne. Pour ce qui concerne les détails des expériences et les particularités de la technique, nous renvoyons au mémoire original. Nous dirons seulement, ici, qu'on injectait, dans les muscles pectoraux du pigeon, 1 milligr. d'hydrochlorate de cocaïne chaque 5 minutes, arrivant généralement à la dose totale de 5 milligr. et n'atteignant qu'exceptionnellement 10 milligr.

II. — *Tableau récapitulatif de l'action générale de petites doses de cocaïne.*

1° Le nystagme est le phénomène qui apparaît et qui disparaît le premier. Ce phénomène, comme nous avons pu l'observer dans un grand nombre d'expériences exécutées sur les pigeons, est beaucoup plus évident avec les doses minimes de cocaïne ; il diminue, au contraire, jusqu'à disparaître, lorsqu'on augmente la quantité de substance injectée. Le plan du nystagme n'est pas constant. Dans la plupart des cas, celui-ci a lieu dans le sens horizontal, quelquefois dans le sens vertical, rarement dans un plan intermédiaire. La fréquence des mouvements du nystagme n'est pas non plus constante. Avec les petites doses, nous sommes arrivés à compter de 25 à 30 mouvements rythmiques par minute; avec des doses plus fortes ou à la fin de l'action des doses moindres, la fréquence diminue notablement (8 à 10 mouvements par minute).

2° Les pigeons, après l'injection, présentent, en marchant, des oscillations pendulaires de la tête dans le sens sagittal.

3° Si l'on met l'animal sur le dossier d'une chaise, il se comporte d'une manière bien différente de celle du pigeon normal. Ce dernier reste bien appuyé sur le soutien, l'axe longitudinal de son corps est presque horizontal; il faut le surveiller pour qu'il ne s'envole pas (fig. 1 *A*). Au contraire, le pigeon faiblement cocaïnisé a de la peine, avant tout, à adapter ses pieds sur le dossier; très souvent même il faut l'y placer par une manœuvre opportune. Il n'essaye aucunement de voler et la direction de l'axe



N. 1 *A*.

longitudinal de son corps tend à la verticale. L'inclinaison du corps est constamment vers l'arrière, et, pour ne pas tomber, l'animal appuye sa queue contre le plan du dossier (fig. 1 *B*). Et ce qui démontre bien que l'attitude de la queue est un mouvement de défense contre la chute, c'est que, si l'on appuie l'animal sur une tige cylindrique, il est impossible qu'il y reste en équilibre.

4° Les pigeons faiblement cocaïnisés ne parviennent que dif-

ficilement, et quelquefois ne parviennent pas du tout, à sauter une barre élevée de 15 centimètres au-dessus du sol.

5° Leur vol est difficile et parfois impossible.

6° Lorsqu'on les laisse tomber de haut, même de petites hauteurs, ils ne cherchent pas à amortir le heurt de la chute en ouvrant les ailes, mais ils tombent sur la poitrine.

7° Les pigeons, après l'injection de doses même minimes de cocaïne, deviennent apathiques, au point que, poussés, ils se laissent



N. 1 *B*.

traîner plutôt que de faire un pas. Et des pigeons, que, avant l'injection, il était difficile de prendre avec les mains, se montraient si tranquilles, après l'injection, que, à l'approche de la main, ils émettaient des sons gutturaux, mais sans se mouvoir aucunement. Leur tête est rétractée et leurs plumes sont soulevées.

8° Enfin, nous avons pu constater, de même que tous les auteurs qui se sont occupés de l'action générale de la cocaïne, que des doses un peu élevées (un centigr.), spécialement si elles sont

injectées peu fractionnées et à courts intervalles, étaient capables de produire, chez les pigeons, des phénomènes convulsifs caractérisés par une hyperextension de la tête sur le dos, par la chute en arrière de l'animal et par le battement des ailes. Nous avons observé aussi que ces phénomènes convulsifs pouvaient être suivis du rétablissement de l'animal, si la dose n'était pas très élevée, ou si les injections s'étaient succédé avec un certain intervalle, ou bien, en cas contraire, de la mort. Il est bon de remarquer que l'injection de petites doses de cocaïne ne produit jamais de vomissement et que celui-ci ne se manifeste qu'à la suite de l'injection d'une dose considérable, qui, très souvent, détermine la mort.

Après cette exposition sommaire des résultats des recherches sur l'action des doses minimes de cocaïne — résultats qui furent spécialement démonstratifs chez les pigeons, où la recherche fut instituée avec toute l'ampleur nécessaire — deux questions se présentent immédiatement à l'esprit:

1° *Quelles sont les analogies qui existent entre les troubles consécutifs aux lésions ou aux stimulations des canaux demi-circulaires et ceux qui dépendent de l'action générale de petites doses de cocaïne?*

2° *Les phénomènes observés par König, Breuer et Gaglio après les applications de chlorhydrate de cocaïne sur le labyrinthe doivent-ils être regardés comme dépendant de l'anesthésie de cet organe, ou bien doit-on plutôt les attribuer à l'action générale de la cocaïne absorbée par les voies lymphatiques du labyrinthe?*

III. — *Comparaison entre la syndrome labyrinthique et l'action générale de petites doses de cocaïne.*

Relativement à la première question, la réponse est tout autre que facile. Si l'on parcourt la longue littérature qui, à partir de Flourens jusqu'à ce jour, concerne l'ensemble phénoménique des lésions et des destructions labyrinthiques, on est frappé du fait que, dans la majorité des cas, on confond les phénomènes provenant de lésions avec ceux qui proviennent d'extirpation; raison pour laquelle on n'a pas encore établi jusqu'à présent quels sont les faits qui dépendent de la lésion et quels sont ceux qui dépendent de l'extirpation. En conséquence, pour établir la compa-

raison entre l'action générale de petites doses de cocaïne et celle de l'extirpation du labyrinthe, on ne peut recourir qu'aux recherches d'Ewald, qui, avec une technique irrépréhensible et avec la haute compétence acquise par la longue étude de la question, parvint à fixer dans un tableau général les phénomènes qui persistent quatre mois au moins après l'extirpation des deux labyrinthes. Il est évident que, après autant de temps, on ne peut plus parler de faits irritatifs et que ceux qu'on observe ne peuvent dépendre que de l'absence des canaux demi-circulaires.

Nous croyons donc opportun de résumer ce qu'écrit Ewald à ce propos (1).

Il a observé que, longtemps après l'opération, il est presque impossible, à première vue, de distinguer un pigeon sain d'un pigeon opéré et qu'il faut recourir à quelques artifices pour observer des différences. Il a vu :

1) que la véritable incoordination, qu'on observe après l'extirpation immédiate du labyrinthe, n'existe plus; l'animal est tranquille, il marche et prend la nourriture avec une certaine régularité, sinon avec une complète correction de mouvements;

2) que, si l'on place l'animal sur une barre et que l'on remue celle-ci avec une main, l'animal ne parvient à s'équilibrer d'une certaine manière que quand les mouvements ne sont pas trop rapides;

3) que les animaux ne peuvent pas voler;

4) que, par conséquent, ils éprouvent de grandes difficultés à sauter des obstacles même peu élevés au-dessus du sol;

5) qu'ils se meuvent, mais que, pour se mouvoir, ils ont besoin d'être stimulés. Ils restent ordinairement en repos, la tête rétractée et les plumes soulevées;

6) que leur démarche est un peu incertaine et que, spécialement, les mouvements de la tête qui l'accompagnent sont irréguliers (Kopfstoss-Reflex);

7) qu'ils s'équilibrent mieux sur une barre large que sur une étroite.

En comparant ces observations (et d'autres encore que nous omettons par brièveté et pour lesquelles nous renvoyons au travail original d'Ewald) avec celles que nous avons faites pour l'action de petites doses de cocaïne, personne ne peut nier l'étroite analogie qui existe entre elles.

---

(1) EWALD, *Physiologische Untersuchungen ueber das Endorgan des Nervus octavus*, Wiesbaden, 1892, p. 2-22.

Mais, pour établir un rapport plus étroit et plus évident entre quelques phénomènes rapportés par Ewald et ceux qui dépendent de l'action générale de petites doses de cocaïne, nous avons cru opportun de refaire, chez les animaux faiblement cocaïnisés, quelques-unes des expériences pratiquées par Ewald sur les animaux privés depuis longtemps de labyrinthe, expériences qui sont caractéristiques.

1° Ewald rapporte, par exemple, que, quand on serre un pigeon sain dans une main et qu'on l'agite en différent sens, il tend à maintenir l'équilibre de sa tête. L'animal opéré, au contraire, laisse pendre sa tête de çà et de là, suivant le mouvement, comme s'il était mort.



N. 2 *A*.

Les résultats d'une expérience analogue, que nous avons faite sur un pigeon après l'injection d'un milligr. et demi de cocaïne furent parfaitement identiques à ceux d'Ewald. La photographie n. 2 se rapporte précisément à cette expérience. En *A*, on voit

l'image instantanée d'un pigeon sain tenu dans une main; en *B* est reproduit le même animal après l'injection. La différence est si évidente qu'il est inutile d'insister avec des descriptions ultérieures.



N. 2 *B*.

2° Si l'on prive de la vue un pigeon sain, en lui couvrant la tête avec un petit capuchon en drap, l'animal reste simplement immobile, ou, tout au plus, il cherche à se débarrasser du capuchon. L'animal privé de labyrinthe, chez lequel le sens de la vue suppléait à l'orientation, reste complètement désorienté dès qu'il a les yeux bandés, et sa tête tend à tomber en arrière à cause de son poids.

En considérant la figure n. 3, on voit immédiatement que l'on peut provoquer le même phénomène chez les animaux cocaïnisés. En *A*, on a l'instantanée d'un pigeon sain bandé; en *B*, celle du même pigeon après l'injection de deux milligr. de cocaïne.

3° Si on lie à la patte d'un pigeon sain un long fil, et qu'on



N. 3 *A.*



N. 3 *B.*

le tire brusquement tandis que l'animal marche, celui-ci reste debout; si l'on répète l'expérience sur un pigeon privé de canaux demi-circulaires, on observe que ce dernier tombe lourdement.

Dans la fig. 4, on a, en *A*, la photographie d'un pigeon sain,



N. 4 A.

au moment où cn le tire par une patte au moyen d'un fil; en *B* la photographie du même pigeon, dans les mêmes conditions, après l'injection de deux milligr. de chlorhydrate de cocaïne. L'incapacité à se tenir debout est telle que la patte liée est tournée en haut.

4° Les pigeons sains, enfermés dans un espace restreint, comme une cloche de verre ou une petite cage, cherchent, par des mouvements opportuns, à recouvrer leur liberté. Les pigeons opérés, après s'être un peu agités, s'épuisent bientôt et s'abandonnent dans les postures les plus étranges.

On a le même résultat après l'injection de petites doses de cocaïne, comme il résulte de la fig. n. 5, où la posture que le pigeon prend en *B*, après l'injection de deux milligr. de cocaïne, est bien différente de celle qu'il conservait en *A*, alors qu'il avait été enfermé dans la même cloche avant l'injection.



N. 4 *B*.



N. 5 *A*.

5° Ewald appelle également l'attention sur la voix des pigeons après l'opération, et il fait observer que ceux-ci, muets au commencement, acquièrent graduellement la faculté d'émettre des sons; cependant leur voix est faible.



N. 5 *B*.

On observe le même fait chez les pigeons faiblement cocaïnisés. Très souvent ils n'émettent aucun son, et, quand ils en émettent un, leur voix est extraordinairement faible et a un caractère caverneux.

6° Une des caractéristiques les plus marquées des animaux privés de labyrinthes, c'est, toujours suivant Ewald, l'incapacité à voler. De ce côté également, l'action de petites doses de cocaïne produit les mêmes effets éloignés que l'ablation des labyrinthes. Comme nous l'avons déjà dit, également après l'injection de 1-2 milligr. de cocaïne, les pigeons ne peuvent plus voler et ils tombent alors même qu'on les lâche à de petites hauteurs.

Ainsi donc, si l'on considère dans leur ensemble les phénomènes

déterminés par l'action des petites doses de cocaïne — phénomènes déjà entrevus dans le travail classique d'Anrep, cité plus haut, et que nous avons fixés dans leurs particularités au moyen de nos observations — et si on les compare avec l'étude d'Ewald (1) sur les animaux opérés depuis longtemps d'extirpation des canaux demi-circulaires, on observe immédiatement une analogie très étroite entre les effets des petites doses de cocaïne et ceux de l'extirpation du labyrinthe. Les uns aussi bien que les autres sont représentés par des phénomènes, sinon de nette incoordination, du moins de difficile coordination de mouvements déterminés. Dans les deux cas, les animaux ne peuvent pas voler, ne peuvent pas se maintenir dans des équilibres déterminés; ils présentent des oscillations pendulaires de la tête et des phénomènes d'asthénie musculaire.

Critique des expériences sur l'anesthésie cocaïnique des canaux demi-circulaires. — Comparons maintenant les résultats des expériences de König, de Breuer et de Gaglio avec ceux que nous avons rapportés, touchant l'action générale de petites doses de cocaïne.

Nous avons observé que les injections sous-cutanées et intramusculaires d'un ou de deux milligr. de chlorhydrate de cocaïne déterminent un ensemble de phénomènes très semblables à celui qui a été observé par Ewald longtemps après l'exportation des canaux demi-circulaires. Nous avons vu, en outre, qu'il suffit de quelques gouttes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 5 %, qu'on laisse tomber dans le tissu spongieux des os du crâne, pour déterminer les premiers phénomènes de l'action générale de petites doses de l'alcaloïde. Nous savons, par la pharmacologie, que l'action de doses moyennes de cocaïne (comme il résulte du travail, déjà cité, de von Anrep et d'autres) provoque une syndrome que nous avons trouvée très semblable à celle qui suit l'ablation récente du labyrinthe.

Or, qu'observent König, Breuer et Gaglio avec la cocaïnisation des canaux demi-circulaires?

Un ensemble de phénomènes qu'ils attribuent à l'anesthésie locale, mais qui, d'après nos recherches, doivent plutôt être mis en dépendance d'un autre facteur dont ils n'ont pas tenu compte, c'est-à-dire de l'action générale de la cocaïne absorbée par l'appareil lymphatique des canaux demi-circulaires et des tissus les plus

(1) Ewald, *Physiolog. Untersuchungen über das Endorgan des Nervus octavus*, Wiesbaden, 1892, p. 300.

voisins. Si, en effet, nous comparons les phénomènes généraux rapportés par ces auteurs avec ceux que nous avons observés après l'injection de doses minimes de cocaïne, nous voyons qu'ils sont identiques: troubles de coordination, mouvements de la tête, difficulté à se maintenir debout, recherche d'un troisième point d'appui avec la queue, impossibilité de voler, etc.

Il y a quelques différences, mais on doit les mettre en rapport avec la technique suivie. Les faits décrits par König, relativement à la localisation précise des troubles, suivant le canal demi-circulaire sur lequel on appliquait la cocaïne, ne peuvent dépendre que de l'action irritante locale de celle-ci et non de l'action anesthésique. Cela est observé aussi par Breuer, qui distingue nettement les phénomènes irritatifs des phénomènes anesthésiques et qui fait observer très justement que la véritable preuve de l'anesthésie c'est l'absence du vertige galvanique, qui se détermine très longtemps après.

Les recherches de Gaglio, beaucoup plus objectives, confirment cette hypothèse. En effet, l'auteur avoue qu'il n'a pu que rarement obtenir des troubles qui pussent être mis en rapport avec l'anesthésie d'un seul canal, et il fait observer que ces troubles..... " étaient de nature très complexe et équivalaient à ceux qu'aurait " pu déterminer la lésion de plusieurs canaux "; et il conclut que, " évidemment, la cocaïne injectée dans un canal doit facilement " se répandre dans les autres ".

En réalité, dans les recherches rapportées par Gaglio, il s'agit également, en bonne partie, de phénomènes toxiques, comme il résulte clairement des faits suivants:

1) les symptômes consécutifs à l'extirpation immédiate des canaux demi-circulaires s'aggravaient par l'application successive de cocaïne;

2) les effets de l'application locale de cocaïne étaient d'autant plus intenses que la solution était plus concentrée, fait qui ne s'expliquerait pas par l'anesthésie, laquelle est déterminée par une concentration donnée de solution et ne croît pas avec l'augmentation de celle-ci;

3) très souvent, à la suite de l'application locale, les animaux présentaient des faits généraux très graves et parfois même ils mouraient.

La seule donnée qu'on doive évidemment attribuer à l'anesthésie, c'est celle qui est rapportée par Breuer, à savoir: que les canaux demi-circulaires cocaïnisés ne donnent pas de vertige galvanique; mais cela n'a rien à voir avec notre thèse, car personne ne peut

nier qu'un appareil nerveux rendu anesthésique ne soit à même de réagir à sa manière aux stimulations électriques.

IV. — *Expériences d'anesthésie stovaïnique.*

Bien que ces considérations fussent suffisamment fondées pour faire admettre sans plus que les prétendus troubles d'anesthésie cocaïnique sont, pour la plupart, dus aux effets généraux de la cocaïne, nous avons cependant voulu les appuyer par un ***experimentum crucis*** qui élimine tout doute.

Il est évident que, si la syndrome consécutive à l'application de la cocaïne sur les canaux demi-circulaires doit être attribuée à l'action générale de cette substance, et non à l'anesthésie locale, en appliquant sur les canaux demi-circulaires, au lieu de la cocaïne, un autre anesthésique également actif, mais d'action générale faible ou nulle, on pourra résoudre nettement la question. En effet, dans le cas où l'hypothèse de König et des autres auteurs serait juste, l'anesthésie locale avec cette autre substance devrait produire les mêmes effets que l'anesthésie avec la cocaïne.

Dans ce but nous avons pensé à recourir à la stovaïne, qui, comme on le sait d'après les nombreuses recherches expérimentales et cliniques pratiquées dans ces derniers temps, a une action anesthésique plus énergique que la cocaïne et une action générale toxique extraordinairement faible.

Des expériences rapportées à ce sujet dans le travail original, il résulte d'une manière évidente:

1° que la stovaïne, injectée par la voie intra-musculaire, ne produit, du moins à la dose de 1 centigr., aucun effet général et provoque encore moins quelque phénomène rappelant de loin l'action générale de doses de cocaïne même beaucoup plus limitées;

2° que l'anesthésie des canaux demi-circulaires produite par l'application locale de solution de stovaïne, même très concentrée, et contrôlée par l'expérience de l'absence de vertige galvanique, ne produit aucun phénomène qui rappelle, même de loin, ceux qui sont consécutifs à la stimulation ou à l'extirpation du labyrinthe et ceux qui sont produits par l'application de cocaïne sur les canaux demi-circulaires ou par l'injection intra-musculaire de cette substance.

Ces expériences, à notre avis, indépendamment des considérations précédemment exposées, résolvent d'une manière définitive le pro-

blème de ce qu'on appelle l'*anesthésie cocaïnique* des canaux demi-circulaires.

Nous pouvons donc définitivement conclure que l'anesthésie cocaïnique n'est pas autre chose que la conséquence de l'absorption de petites doses de cocaïne par la voie des canaux demi-circulaires.

Appendice.

Dans le mémoire original vient ici un autre chapitre sur le mécanisme d'action des petites doses de cocaïne (pag. 28-38). Des recherches qui y sont rapportées il résulte:

1° que la pression endolabyrinthique (mesurée avec un manomètre appliqué directement, au moyen d'un petit trou pratiqué dans un des canaux demi-circulaires) ne subit pas d'altérations chez les pigeons qui présentent l'incoordination cocaïnique;

2° que, chez les pigeons opérés d'extirpation complète des deux labyrinthes, les petites doses de cocaïne n'aggravent pas les symptômes préexistants, tandis que la mort, provoquée par de fortes doses, n'est pas précédée des symptômes convulsifs habituels.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

En résumant nos recherches dans un tableau récapitulatif, i en résulte les faits fondamentaux suivants:

1° L'injection sous-cutanée ou intra-musculaire de petites doses de chlorhydrate de cocaïne détermine, chez les animaux d'expérience, une syndrome analogue à celle que l'on observe après l'ablation des canaux demi-circulaires.

2° L'anesthésie stovaïnique des canaux demi-circulaires ne produit aucun des troubles d'équilibre observés avec l'application directe de cocaïne sur les mêmes organes, tandis que, contrairement à ce qui a lieu pour la cocaïne, l'injection intra-musculaire de doses, même relativement élevées, de stovaïne reste absolument privée d'effets généraux.

Ces observations portent donc à admettre que les phénomènes d'incoordination et de défaut d'équilibre, déjà attribués à l'anesthésie locale, provoquée par la cocaïne, des canaux demi-circulaires, doivent, au contraire, être attribués à l'action générale de cette substance, absorbée par les voies lymphatiques du labyrinthe.

3° Les injections de cocaïne pratiquées chez les pigeons privés des canaux demi-circulaires n'exagèrent en aucune manière les troubles préexistants et elles ne déterminent pas de nouveaux phénomènes.

4° Les faits d'incoordination et de défaut d'équilibre dépendant de l'action générale de petites doses de cocaïne n'ont aucun rapport avec les changements de la pression endolabyrinthique, qui reste invariable.

La cocaïne semble donc exercer une action spécifique sur les canaux demi-circulaires, action qui, comme on l'a exposé plus haut, n'est certainement pas anesthésique et dont la nature reste encore à déterminer. En tout cas, il faut admettre que les effets généraux de la cocaïne, que nous avons observés, ne sont en rapport avec aucune variation de la pression endolabyrinthique.

Si l'on se rappelle les principales théories sur les fonctions du labyrinthe, il est facile de voir quelles conséquences on peut tirer des résultats qui viennent d'être cités. Les recherches de König, de Breuer et de Gaglio semblaient avoir mis hors de discussion les hypothèses que la syndrome consécutive à la destruction des canaux demi-circulaires dépendît de l'absence de leur fonction, et non de phénomènes irritatifs éventuels dépendant de l'opération. Toutes les théories qui reconnaissent dans les canaux demi-circulaires l'organe d'où partent normalement des excitations servant à maintenir, d'une manière ou d'une autre, l'équilibre du corps et formant la conscience de la position de l'individu relativement à l'espace, arrivaient donc à être efficacement confirmées. On pouvait ainsi accepter indifféremment, et la théorie hydrostatique de Goltz, et celle de la stimulation statique de Breuer et Mach (1). et celle de von Cyon (2), qui attribue aux canaux demi-circulaires la fonction d'organes périphériques de l'espace, ou enfin celle d'Ewald, qui reconnaît en eux une influence sur le tonus musculaire.

Nous avons démontré, au contraire, que les prétendus phénomènes d'anesthésie cocaïnique des canaux demi-circulaires sont dus à l'action générale de la substance; et cela est si vrai que, lorsqu'on emploie un autre anesthésique moins toxique, ou qui ne l'est nul-

(1) MACH, *Grundlinien der Lehre von den Bewegungsempfindungen*, Leipzig, 1875, p. 115.

(2) VON CYON, *Bogengängen und Raumsinn* (*Pflüger's Archiv*, 1897): *Ohrlabyrinth, Raumsinn und Orientirung* (*Ibid.*, LXXIX, 211-303; *C. R. Acad.*, 1876, vol. LXXXII, p. 856: *Ibid.*, 1877, vol. LXXXV, p. 1284; *Ibid.*, 1900, vol. CXXX, p. 287); *Vol. jubil. d. l. Soc. d. Biol.*, 1894, p. 514 (*Rev. Philos.*, LII, p. 1).

lement, comme la stovaïne, l'anesthésie des canaux demi-circulaires ne produit aucun effet sur les mouvements et sur l'équilibre du corps.

On ne peut prévoir, pour le moment, l'importance que nos recherches pourront avoir dans l'étude de la fonction des canaux demi-circulaires; ce qui est certain c'est qu'elles détruisent complètement toutes les déductions théoriques qui se basaient sur l'anesthésie cocaïnique des canaux demi-circulaires, puisqu'elles démontrent l'erreur fondamentale de la technique de König, de Breuer et de Gaglio.

En se basant sur nos expériences, on pourra instituer une critique expérimentale des diverses théories sur la fonction des canaux demi-circulaires. Pour le moment, il nous semble avoir sérieusement mis en doute la théorie hydrostatique de Goltz.

Influence des électrolytes sur la viscosité des liquides colloïdaux (1)

par le Dr **M. ALBANESE**.

(Institut pharmacologique de Pavie).

Dans une série de recherches sur la fonction du cœur de grenouille isolé, que j'avais entreprises dans le laboratoire de pharmacologie de Strasbourg et qui ont été publiées il y a déjà bon nombre d'années (2), en dirigeant mon attention sur l'importance fonctionnelle qu'ont les propriétés physico-chimiques des liquides destinés à être mis en contact avec les éléments des tissus vivants, j'avais eu l'occasion d'aborder, un des premiers, une question alors encore très peu connue et peu étudiée, du moins au point de vue

(1) *Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Schmiedeberg-Festschrift.*

(2) ALBANESE M., *Ueber den Einfluss der Zusammensetzung der Ernährungsflüssigkeiten auf die Tätigkeit des Froschherzens* (*Arch f. exp. Path. u Pharm.*, Bd. XXXII, S. 297, 1893, et *Arch. di Farmacol. e Terap.*, vol. I, fasc. 22, 1903). — *Ancora alcune ricerche sul cuore di rana* (*Arch. di Farm. e Terap.*, 1895-96).

biologique: celle qui concerne le rôle physiologique des liquides colloïdaux.

Or, parmi les particularités plus ou moins intéressantes que je mis alors en évidence, touchant l'influence que la variation des différents caractères physiques des liquides expérimentés (spécialement pour ce qui concerne l'*isotonie* et la *viscosité*) exerce sur la fonction du cœur, il m'arriva, au cours de quelques déterminations comparatives du coefficient de viscosité *(innere Reibung)* entre des solutions colloïdales artificielles et le sérum sanguin, de constater un phénomène qui, bien qu'inattendu, s'imposa immédiatement à mon attention, à cause des conséquences possibles qui pouvaient ultérieurement en résulter, relativement à quelques problèmes biologiques. Le phénomène en question c'est que *l'adjonction de quantités données d'un sel neutre à une solution colloïdale* (d' acide arabinique) *provoque une diminution très sensible dans le coefficient de viscosité du liquide* (jusqu'à environ $^1/_3$ de la valeur initiale); *tandis que, au contraire, la viscosité reste sans aucune modification, lorsque, au lieu d'un sel, on ajoute à la solution une quantité quelconque d'autres corps cristalloïdes non dissociés* (par exemple de la glycose).

Je me bornai alors à rendre compte incidemment, dans une des publications mentionnées ci-dessus (1), des faits observés, me réservant de revenir plus tard sur la question avec des recherches plus étendues, de nature à apporter plus de lumière sur la question. Mais, des circonstances fortuites ayant occasionné la perte de la plus grande partie du matériel expérimental recueilli, je me trouvai empêché de mettre mon projet à exécution.

Aujourd'hui seulement, poussé par l'intérêt toujours croissant que provoque ce genre d'études parmi les biologistes et par le désir légitime de faire connaître en détail mes résultats à ce sujet, je me suis décidé à répéter et à compléter mes anciennes et mes nouvelles recherches, et à en faire l'objet de cette note.

Les recherches touchant l'influence que les sels et les électrolytes en général (bases, acides) exercent sur le mode de se comporter des solutions colloïdales, sont devenues toujours plus actives et plus nombreuses dans le cours des dix dernières années. L'importance des caractères physiques des liquides qui baignent les tissus vivants (spécialement pour ce qui regarde les substances colloïdales, qui constituent le milieu dans lequel vivent presque exclusivement les éléments des tissus) une fois établie, et le fait

(1) ALBANESE M., *Ancora alcune ricerche sul cuore, etc.*, p. 13-14.

essentiel, que les liquides colloïdaux, à un grand nombre de points de vue, se comportent très différemment des solutions aqueuses ordinaires (Graham-Leduc), étant mis en évidence, il était naturel que les biologistes éprouvassent le désir de connaître plus intimement le mode caractéristique de se comporter de ces liquides spéciaux, surtout en présence des sels et des substances minérales, constituants constants de tout être vivant, et qui, physiologiquement, accompagnent toujours les corps protéiques dont ils représentent même, dans des proportions données, une partie intégrante ou du moins indispensable.

Et en effet, avant même que chez nous, en Italie, se dessinât, parmi les physiologistes, le courant physico-chimique actuel, de différents côtés, et particulièrement en France et en Allemagne, l'étude du mode de se comporter physico-chimique des colloïdes (spécialement organiques) était toujours allée en acquérant une plus grande intensité, dans le but, surtout, d'en tirer de précieux indices, relativement au mode de se comporter, dans l'organisme, de ce très mystérieux colloïde qu'est l'*albumine vivante*.

Les noms d'Hamburger, d'Hoffmeister, de Pauli-Pascheles, de Schroeder, de Spiro et d'un grand nombre d'autres, dont les travaux sont en étroite relation avec ce chapitre d'études, sont désormais trop connus pour qu'il soit nécessaire de citer *in extenso* leurs recherches et les résultats qu'ils ont obtenus.

Ce qu'il m'importe pour le moment de faire observer, c'est que, presque indistinctement, tous ceux qui se sont appliqués à la recherche des modifications produites, par l'adjonction de corps cristalloïdes, dans le mode de se comporter des différentes sortes de solutions colloïdales (gélatines, albumines, gommes, etc.), sont d'accord pour affirmer que les substances capables de provoquer les modifications correspondantes dans la *coagulabilité* (sol-gel), dans la *fusibilité* (gel-sol), dans la *précipitabilité*, etc. des colloïdes sont presque exclusivement les substances électrolytiques ionisables, et que l'activité spécifique de ces substances est même, en général, plus ou moins nettement en rapport avec l'intensité de la dissociation (relativement, soit aux cathions, soit aux anions), tandis que les autres cristalloïdes *non* ou *faiblement ionisés,* quels qu'en soient la grosseur ou le poids moléculaire (sucre-urée), *peuvent être considérés, à ce point de vue, comme presque absolument indifférents.*

Parmi le très petit nombre des auteurs qui s'éloignent de ce concept fondamental, je mentionnerai Fano, qui, induit évidemment par mes recherches sus-mentionnées à étudier les variations de

la viscosité de quelques liquides colloïdaux par l'adjonction de divers cristalloïdes, obtint des résultats en partie différents des miens, comme il ressort de deux notes qu'il a publiées en collaboration avec le Dr Rossi (1). Tandis que, dans une première partie, il confirme purement et simplement mes observations sur la *diminution notable,* provoquée par l'*addition de sels alcalins,* dans *la viscosité de quelques solutions colloïdales,* dans une autre partie, au contraire, il s'en écarte d'une manière absolue en affirmant que d'autres substances *non dissociées électrolytiquement* sont capables aussi de produire une diminution équivalente de la viscosité dans la solution de gomme arabique ou de colle d'amidon, à laquelle elles sont ajoutées.

Pour éliminer, avant tout, jusqu'au moindre doute que pourrait faire naître cette affirmation — laquelle n'est pas seulement en contraste strident avec ce que j'avais d'abord constaté, mais est encore en contradiction ouverte avec ce qu'on admet généralement, relativement à l'inactivité presque absolue des substances non ionisables par rapport aux *changements d'état* des colloïdes — je résolus de reprendre et de répéter mes anciennes déterminations.

La technique et la méthode que je suivis sont celles qu'on emploie ordinairement pour mesurer la viscosité des liquides, avec la seule différence que, ne devant pas faire, en général, de détermination à des températures différentes de celle du milieu, pour simplifier et pour abréger la marche de chaque mensuration, je disposai le viscosimètre d'Ostwald d'une manière un peu différente: c'est-à-dire que je fis couler le liquide, du capillaire de mensuration, dans un petit récipient séparé, au lieu de le faire couler dans l'anse ascendante du tube en U du viscosimètre original, laquelle, pour ce motif, fut supprimée (2). Je passe aussi sur toutes les précautions prises relativement à l'état de propreté et de sécheresse des tubes de mensuration, à la pureté absolue des

(1) Fano et Rossi, *Arch. di Fisiol.*, vol. I, p. 492, et *Ibid.*, p. 609.

(2) Dans une publication plus étendue, je donnerai la description détaillée de l'appareil ainsi modifié, lequel, d'ailleurs, n'est pas autre chose qu'un retour à l'ancienne forme originaire, plus simple, du viscosimètre d'Ostwald. Je désire seulement faire observer ici que, avec la disposition que j'ai adoptée, très commode pour les déterminations à la température du milieu, on obtient des résultats aussi exacts et aussi constants qu'avec le viscosimètre actuel non modifié, pourvu qu'on ait soin de maintenir toujours égal le niveau du liquide dans le petit récipient d'écoulement et de faire plonger dans celui-ci l'extrémité inférieure du tube mensurateur toujours à la même profondeur (généralement de 5 à 8 mm. au-dessous de la surface libre du liquide).

substances employées et de l'eau même (bi-distillée et tri-distillée) employée comme liquide échantillon et comme dissolvant, spécialement en ce qui concerne la présence d'impuretés sous forme de substances électrolytiquement dissociables, jugeant superflue toute description à cet égard pour ceux qui ont la pratique d'expériences de ce genre et qui savent avec quelle attention scrupuleuse on doit opérer pour obtenir des données concrètes et dignes de considération.

Après avoir déterminé exactement le temps d'écoulement de la solution colloïdale en examen (ordinairement une solution aqueuse de 3 à 8 °/₀ d'acide arabinique, purifié au moyen de précipitations répétées, avec de l'alcool, de la solution aqueuse rendue légèrement acide par du HCl) comparativement à l'eau pure (dont, dans chaque expérience, je déterminais auparavant le temps d'écoulement), je faisais dissoudre directement dans le liquide gommeux la quantité voulue du sel, ou du corps dont on voulait étudier l'influence sur la viscosité, et je répétais la détermination viscosimétrique dans chaque expérience, en augmentant graduellement le titre de la substance ajoutée.

Je ne rapporte, dans les différents tableaux — jugeant cela plus exact et plus commode — que le seul coefficient de viscosité, relatif à l'eau pure, déterminé suivant la formule connue:

$$\eta = \frac{S \times t}{S_0 \times t_0}$$

sans tenir compte de la température, toujours identique, aussi bien pour les observations sur l'eau pure que pour les observations, immédiatement successives, sur les autres liquides.

TABLEAU I.

Sol. gommeuse + NaCl.

Gomme	8 °/₀	en	H_2O	η = 4,620
»	»	»	+ 0,1 °/₀ NaCl	» = 3,931
»	»	»	+ 0,2 » »	» = 3,600
»	»	»	+ 0,4 » »	» = 3,381
»	»	»	+ 1,0 » »	» = 3,390

Diminut. totale = 27 °/₀.

Sol. gommeuse + NaCl.

Gomme	3 °/₀	en	H_2O	η = 2,424
»	»	»	+ 0,01 °/₀ NaCl	» = 2,215
»	»	»	+ 0,05 » »	» = 1,939

Diminut. totale 20 °/₀.

Sol. gommeuse + KCl.

Gomme	8 %	en H_2O	. . . . . .			η = 5,480
»	»	»	+ 0,1	%	KCl	» = 4,958
»	»	»	+ 0,2	»	»	» = 4,690
»	»	»	+ 0,4	»	»	» = 4,290
»	»	»	+ 1,0	»	»	» = 4,047
»	»	»	+ 2,0	»	»	» = 3,630
»	»	»	+ 4,0	»	»	» = 3,662

Diminut. totale 33,66 %.

Sol. gommeuse + lactose.

Gomme	8 %	en H_2O	. . . . . .			η = 5,308
»	»	»	+ 0,1	%	lact.	» = 5,278
»	»	»	+ 0,4	»	»	» = 5,314
»	»	»	+ 1,0	»	»	» = 5,563
»	»	»	+ 2,0	»	»	» = 5,741

Sol. gommeuse + urée.

Gomme	8 %	en H_2O	. . . . . .			η = 5,400
»	»	»	+ 0,1	%	urée	» = 5,404

Sol. gommeuse + formaldéhyde.

Gomme	8 %	en H_2O	. . . . . .			η = 6,759
»	»	»	+ 0,3	%	form.	» = 6,800
»	»	»	+ 0,6	»	»	» = 7,010
»	»	»	+ 1,0	»	»	» = 7,142
»	»	»	+ 1,5	»	»	» = 7,342

Les autres déterminations, faites à la suite de l'adjonction, au liquide gommeux, de quantités diverses de ***glycose***, de ***saccharose,*** de ***diéthylacétone,*** de ***chloral***, de ***paraformaldéhyde,*** d'***éthyluré-tane***, etc., donnèrent des résultats à peu près identiques à ceux qui sont exposés plus haut, obtenus avec la formaldéhyde, l'urée et la lactose; c'est pourquoi je me dispense de les rapporter.

On voit donc que les données concordantes d'une longue série de déterminations confirment pleinement mes assertions précédentes, à savoir: que la diminution notable observée dans la viscosité des liquides gommeux, à la suite de l'adjonction de sels, se manifeste exclusivement par l'influence des électrolytes, tandis que, au contraire, les corps non dissociés ou dissociés seulement en traces minimes, quel qu'en soit le poids ou la grandeur molé-

culaires (lactose-formaldéhyde), n'exercent, sur la viscosité aucune influence appréciable.

D'autre part, de nombreuses déterminations faites sur des solutions très concentrées de mannite, de sucre de canne, après l'adjonction de quantités croissantes de sels, montrèrent que la viscosité propre de quelques substances non colloïdales — laquelle, à fortes concentrations, peut atteindre des valeurs assez élevées, si même elles ne sont pas comparables à celles qui sont données par les solutions gommeuses — n'est nullement modifiée (sauf en ce qui concerne l' influence du poids spécifique plus élevé) par l'adjonction de sels ou de substances électrolytiques en général, lesquels se montrent, par rapport aux liquides non colloïdaux, tout aussi indifférents que les non électrolytes. Il résulte encore de là que l'activité spécifique exercée par les électrolytes sur la viscosité des colloïdes est une caractéristique exclusive qu'ils possèdent vis à vis de ces derniers.

Quant aux résultats opposés, obtenus par Fano et Rossi après l'adjonction de glycose, d'urée, etc. à leurs liquides colloïdaux, comme il est impossible de les attribuer à des erreurs d'observation ou de lecture, qui, avec une méthode si simple et pour des différences si facilement appréciables, ne peuvent absolument se produire, il ne reste qu'à en chercher la cause dans le fait que les substances qu'ils ont ajoutées au liquide colloïdal n'étaient pas parfaitement pures et contenaient, soit sous forme de sels minéraux, soit sous forme de composés organiques électrolytiquement dissociables, des ions libres, capables, par eux-mêmes, d'abaisser notablement, alors même qu'ils ne s'y trouvaient qu'en petites proportions, la viscosité du liquide gommeux. Et cette hypothèse acquiert une pleine valeur si l'on considère que — comme on le sait d'après les recherches de Pauli (1), relativement à l'influence des électrolytes sur la température de coagulation des liquides albumineux, et comme j'ai pu le constater moi-même, pour ce qui concerne les variations de la viscosité dans les liquides gommeux, avec des déterminations de contrôle que je m'abstiens de rapporter — il suffit de l'adjonction (et par conséquent de la présence sous forme d'impuretés) de petites quantités d'électrolytes dans le sucre, dans l'urée, ou, en général, dans les corps non dissociés ajoutés aux liquides colloïdaux, pour provoquer dans ces derniers des modifications (élévation du point de coagulation des liquides albumineux, et, respectivement, diminution du coefficient de viscosité)

(1) PAULI, *Arch. f. d. gesammte Physiolog.*, Bd. LXXVIII, S. 315, 1899.

analogues à celles qui y sont occasionnées par les sels, modifications que, à l'état de pureté absolue, les substances non dissociées ne produisent jamais.

En observant attentivement les données du tableau précédent, on voit que la progressive diminution de viscosité dans les liquides gommeux suit une courbe presque constante, d'où il ressort que, lorsqu'on ajoute des quantités d'abord petites, puis progressivement croissantes de sels, la viscosité s'abaisse ***d'une manière très notable*** pour les premières adjonctions, jusqu'à ce qu'elle arrive, plutôt rapidement, à un ***maximum*** de diminution (correspondant à peu près aux concentrations dans lesquelles la dissociation est au ***maximum***), pour rester ensuite presque sans variation après les adjonctions ultérieures, et enfin laisser voir une augmentation plutôt notable pour les concentrations salines très élevées (augmentation qui, lorsque l'on considère directement les planches d'expérience avant que la valeur du coefficient de viscosité ait été calculée, peut être masquée et sembler même absolument transformée en le fait opposé, par influence de l'augmentation progressive simultanée du poids spécifique).

Or, tandis que, d'un côté, le phénomène en lui-même et les détails de son cours mettent en relation directe la diminution de la viscosité avec la présence, dans la solution, de molécules dissociées (d'ions libres), de l'autre ils suggèrent spontanément la question concernant les rapports dans lesquels se trouvent les modifications subies par la viscosité avec les phénomènes de la dissociation, soit relativement à la proportion de molécules dissociées et à la quantité des ions libres respectifs, soit relativement à la prédominance éventuelle des anions ou des cathions; et cela aussi pour le motif que, dans d'autres manifestations analogues, suscitées par les électrolytes dans des liquides colloïdaux (gélatinisation, liquéfaction, précipitation, coagulation des corps albumineux), on a déjà constaté des rapports assez constants entre l'activité spécifique des différents électrolytes envers les colloïdes et la valence des différents ions, et démontré même la prédominance de ceux de signe positif, ou de signe négatif (1).

---

(1) PAULI, loc. cit., — v. SCHROEDER, *Zeitschr. f. Physik. Ch.*, Bd. LIV, S. 75, 1903.

TABLEAU II.

Solution de gomme + sels à anion ou à cathion polyvalent.

Sol. gommeuse + $MgCl_2$.

Gomme 3 % en H_2O			. . . .	η	= 2,589
»	»	»	+ 0,2 % $MgCl_2$	»	= 1,738
»	»	»	+ 1,0 » »	»	= 1,733

Diminut. *maximum* = 33 %.

Sol. gommeuse + Na_2SO_4.

Gomme 8 % en H_2O			. . . .	η	= 5,723
»	»	»	+ 0,1 % Na_2SO_4	»	= 5,092
»	»	»	+ 1,0 » »	»	= 4,433
»	»	»	+ 2,0 » »	»	= 4,370

Diminut. *maximum* = 24 %.

Sol. gommeuse + $Al_2(SO_4)_3$.

Gomme 3 % en H_2O			. . . .	η	= 2,158
»	»	»	+ 0,2 % $Al_2(SO_4)_3$	»	= 1,428
»	»	»	+ 1,0 » »	»	= 1,426

Diminut. *maximum* = 34 %.

Sol. gommeuse + NH_3OH.

Gomme 3 % en H_2O			. . . .	η	= 2,529
»	»	»	+ 0,05 % NH_3OH	»	= 2,418
»	»	»	+ 0,15 » »	»	= 2,283
»	»	»	+ 0,4 » »	»	= 2,280

Diminut. *maximum* = 10 %.

Sol. gommeuse + $(K_3Fe)Cy_6$.

Gomme 3 % en H_2O			. . . .	η	= 2,596
»	»	»	+ 0,2 % $(K_3Fe)Cy_6$	»	= 1,892
»	»	»	+ 1,0 » »	»	= 1,777

Diminut. *maximum* = 32 %.

Sol. gommeuse + ac. oxalique.

Gomme 3 % en H_2O			. . . .	η	= 2,502
»	»	»	+ 0,1 % ac. oxal.	»	= 2,106
»	»	»	+ 0,2 » »	»	= 1,655

Diminut. *maximum* = 34 %.

Comme le démontrent clairement les chiffres exposés ci-dessus, on n'observe — relativement à l'action déprimante, propre des électrolytes, sur la viscosité des liquides gommeux — aucune des lois que d'autres auteurs ont pu mettre en évidence, soit relativement à l'influence des sels sur les *changements d'état de quelques colloïdes*, soit relativement à l'activité prédominante du cathion ou de l'anion, soit enfin par rapport au degré plus ou moins considérable de la dissociabilité des différents sels employés. Tout au plus, le très petit abaissement donné par l'ammoniaque, peu dissociée, s'il était en rapport avec d'autres données, pourrait donner à penser; mais, isolé comme il l'est, ce phénomène n'a pas grande valeur pour le moment.

Les recherches que je viens de rapporter ne concernent, parmi les divers colloïdes, que les liquides gommeux; j'ai cru utile de les étendre à d'autres colloïdes doués de caractères généraux un peu différents, et surtout aux substances albumineuses, qui, au point de vue biologique, présentent, avec les gélatines, le plus grand intérêt.

Il ne sera pas hors de propos de rappeler ici, en passant, les différences capitales dans le mode de se comporter, particulièrement envers la chaleur, de ces deux dernières sortes distinctes de colloïdes (Pauli, von Schroeder). Tandis que, d'un côté, les gélatines, avec l'augmentation de la température, tendent à passer de l'état de Gel à celui de Sol (naturellement *avec diminution simultanée de leur viscosité*), de l'autre, au contraire, les substances albumineuses proprement dites, par action de la chaleur, changent d'état en sens tout à fait opposé, c'est-à-dire qu'elles se transforment de Sol en Gel (tandis que *leur viscosité augmente* en même temps). Il existe des différences analogues entre la gélatine et les substances albumineuses (coagulables à la chaleur) dans plusieurs détails de leur mode respectif de se comporter; il est donc raisonnable de penser que cette diversité doit s'étendre aussi à ce qui concerne les variations de la viscosité sous l'influence d'électrolytes.

Me réservant toutefois de revenir plus tard sur cette question spéciale, je me bornerai, pour le moment, à rapporter ce qu'il m'a été donné d'observer touchant le mode de se comporter des substances albumineuses envers les électrolytes par rapport à la viscosité.

Étant donné que la diminution dans la viscosité, sous l'influence d'électrolytes, représente la manifestation d'une rapidité plus grande de mouvement, quelle qu'elle soit, imprimée d'une manière

quelconque par les molécules salines, fortement dissociées, aux particules *torpides* correspondantes du colloïde, on pourrait supposer *a priori* que les liquides albumineux dussent se comporter, sous l'action des électrolytes, d'une manière analogue à celle des liquides gommeux et réagir, par conséquent, à l'adjonction de sels par une diminution correspondante de viscosité. C'est dans ce sens que parleraient les observations de Pauli et d'autres auteurs, sur les rapports entre la dissociation des différents sels et la solubilité de la globuline et sur l'augmentation sensible de la température de coagulation des albumines en général, par effet de la présence d'électrolytes (ce qui correspond naturellement à un mouvement moléculaire plus actif avec diminution de la viscosité). Les observations de v. Schroeder, sur les variations correspondantes déterminées dans les changements thermiques d'état de la gélatine par l'adjonction de sels, parleraient également dans le même sens.

Mais le résultat des preuves expérimentales que je tentai fut tout à fait différent de ce qu'on aurait pu pouvoir.

Des solutions diversement concentrées d'albumine du sang (Merck), d'albumine végétale (Merck), d'albumine d'œuf (Merck) et de blanc d'œuf, préparé au moment en laboratoire, ne montrèrent jamais, après l'adjonction des différents sels, que de légères modifications, tantôt en plus, tantôt en moins, dans leur viscosité, modifications qui ne sont en rien comparables à celles, si évidentes, qui ont été observées dans des conditions analogues sur les liquides gommeux. Le mode de se comporter de la viscosité des liquides albumineux, à la suite de l'adjonction de substances dissociées électrolytiquement, est identique à celui qu'elle présente en présence des autres corps non dissociés; c'est-à-dire que, ni dans un cas ni dans l'autre, il ne se manifeste aucune diminution appréciable de la viscosité.

Or, comment expliquer ce phénomène inattendu de l'absence d'action antivisqueuse des électrolytes sur les liquides albumineux? (1).

---

(1) Fano lui aussi, et ses élèves, dans les travaux déjà cités, en présence d'une constatation analogue, sur le sérum de sang, cherchent à se rendre compte du fait au moyen de diverses expériences, en partant de prémisses qui ne sont point entièrement exactes et en interprétant d'après ces prémisses les résultats obtenus; ceux-ci cependant, de même que leurs expériences autrement interprétées, conduisent à la confirmation de ma manière de voir à ce sujet. Mais je m'occuperai de cette question et d'autres encore concernant les travaux déjà trop cités, dans un mémoire plus étendu, ce que je ne puis faire pour le moment, vu la nature de cette contribution et les limites dans lesquelles je dois me renfermer.

Personne n'ignore que, vouloir priver absolument les albumines des sels qu'elles contiennent, ou qui les accompagnent, est une entreprise snpérieure aux forces et aux moyens humains, soit parce que les substances albumineuses retiennent des proportions non indifférentes de sels, d'une manière si tenace qu'elle autorise l'hypothèse que les constituants minéraux soient intimement et stablement liés à la molécule protéique (probablement en position asymétrique (1)), soit encore parce que quelques albumines spécialement, appauvries au delà de certaines limites dans leur contenu salin, deviennent insolubles et sont précipitées (2).

Or, précisément d'après cela, il est facile de comprendre que tous ou presque tous les liquides albumineux que nous soumettons à nos expériences contiennent déjà des proportions variables de sels dissociés. Conséquemment, lorsque nous déterminons le coefficient de viscosité d'un liquide albumineux quelconque, après l'adjonction artificielle d'une quantité pour cent donnée de sels, nous ne sommes pas, en réalité, dans les mêmes conditions où nous nous trouvons lorsque nous ajoutons le sel à une solution gommeuse d'acide arabinique (3) presque privée d'ions; nous reproduisons, au contraire, quelque chose d'analogue à ce qui a lieu quand on ajoute une nouvelle quantité de sel à un liquide gommeux dans lequel on avait déjà dissous précédemment des proportions, si petites soient-elles, d'un sel ou d'un électrolyte en général. Or, si l'on se rappelle les résultats fournis par la première série de déterminations, à savoir: que le *maximum d'activité antivisqueuse* des électrolytes sur les liquides gommeux coïncide précisément avec la présence des *premières petites quantités*, et que, la concentration correspondant au *maximum* de diminution étant rapidement atteinte, la viscosité ne décroît plus ultérieurement, sinon en proportions presque négligeables comparativement à l'énorme abaissement initial, la pensée se présente naturellement à l'esprit que l'inactivité des sels sur la viscosité de

(1) Cfr. PAULI, *U. physik. Chem. Met. und Probl. i. d. Medicin*, Wien, 1900.

(2) Ce fait indiquerait, par une autre voie, que la présence des sels, du moins en petite quantité, a naturellement envers l'albumine une fonction analogue à celle qu'ils manifestent envers le liquide gommeux (diminution de la viscosité).

(3) Il conviendra, à ce propos, de faire observer incidemment, ici, que la diminution de la viscosité, par adjonction d'électrolytes à une solution d'acide arabinique pur, est sensiblement plus marquée que celle qu'on observe dans les simples solutions de gomme arabique ordinaire (contenant toujours une certaine quantité de composés minéraux).



l'albumine dépend précisément du fait que la *quantité active maxima* d'électrolytes étant déjà originairement contenue dans l'albumine naturelle, le sel artificiellement ajouté n'est plus capable d'exercer aucune influence, uniquement parce que le *maximum* de l'activité était déjà exercé par la présence des constituants minéraux normaux; ces derniers, à ce point de vue, joindraient, donc, à leurs autres fonctions, celle de diminuer assez la viscosité propre de l'albumine pour porter celle-ci en solution.

En effet, si l'on se sert, pour les déterminations du coefficient de viscosité, de blanc d'œuf préalablement soumis à une *dialysation prolongée* (10 jours environ), on obtient des valeurs qui, mieux encore que les données précédentes, parlent en faveur de l'idée indiquée plus haut.

Albumen dialysé fortement trouble + NaCl.

Albumen délayé dans de l'eau simple			= η = 1,159	
» » »	+ 0,2 % NaCl		= » = 1,130	
» » »	+ 1,0 »	»	= » = 1,304	(le liquide s'éclaircit sensiblement).
» » »	+ 2,0 »	»	= » = 1,455	(le liquide est parfaitement limpide).

Il est certain que les valeurs ainsi obtenues sont bien éloignées de celles qui ont été exposées précédemment, concernant les liquides gommeux; en outre, leur courbe suit une marche bien différente. Mais il faut se rappeler deux faits: d'un côté — pour ce qui concerne la diminution relativement légère — que, malgré la longue dialyse, toutes les substances minérales ne pouvaient pas être considérées comme complètement éloignées; de l'autre — pour ce qui concerne plus spécialement la rapide augmentation successive à la dépression primitive de la viscosité — que la globuline, présente en fortes quantités dans le blanc d'œuf, a un mode spécial et caractéristique de se comporter envers les sels.

La globuline, en effet, en présence de ces derniers, présente deux phases nettement distinctes et même opposées. Tout à fait insoluble dans l'eau pure, au point de précipiter de ses solutions salines, dès que, par la dialyse, la soustraction des sels atteint une certaine proportion, la globuline se dissout, au contraire, promptement et complètement par l'adjonction de quantités suffisantes, mais relativement modérées d'un sel neutre (solution diluée); toutefois, quand on dépasse une certaine limite de concentration (solution concentrée), la globuline précipite de nouveau.

Or, quand on mesure les variations de viscosité du blanc d'œuf. longuement dialysé, provoquées par l'adjonction d'un sel, il arrive que la globuline, déjà toute ou presque toute précipitée, et par conséquent à l'état de simple et grossière suspension d'un solide dans un liquide, est incapable par là même de donner à celui-ci une sensible viscosité; mais, à mesure qu'on ajoute artificiellement une quantité croissante de sel, elle entre en solution dans une plus large proportion, communiquant au liquide une viscosité proportionnellement plus accentuée.

D'après ces considérations, si, en ajoutant un sel à la solution trouble de blanc d'œuf, on n'arrive pas à observer la diminution de viscosité que l'on pouvait prévoir, et si l'on a même immédiatement le phénomène contraire, c'est que nous ne percevons, en réalité, que la résultante définitive de deux forces contraires, c'est-à-dire, d'un côté, la tendance de l'électrolyte à diminuer la viscosité du liquide colloïdal auquel on l'ajoute, et, de l'autre, la coparticipation, également par action de l'électrolyte, de quantités toujours croissantes de globuline dissoute, ce qui contribue à faire augmenter la viscosité totale du liquide.

CONCLUSIONS.

De ce que je viens d'exposer brièvement, il résulte:

1° que la notable diminution de la viscosité, observée dans quelques sortes de colloïdes organiques à la suite de l'adjonction de sels, est un phénomène caractéristique propre des substances électrolytiquement dissociées et en étroite relation avec la présence d'ions libres; on ne peut l'observer que dans des substances de nature colloïdale et non dans d'autres corps cristalloïdes, si élevée que puisse être la viscosité de leurs solutions concentrées;

2° que, si, dans d'autres sortes de colloïdes, comme les albumines et probablement les gélatines, ce phénomène ne s'observe pas, du moins dans des proportions comparables à celles où il se manifeste dans les solutions gommeuses, cela ne dépend pas de ce que les électrolytes ne modifient pas la viscosité, dans ces colloïdes, de la même manière que dans les liquides gommeux, mais de ce que des circonstances particulières, telles que la préexistence de quantités suffisantes de sels, ou le mode même de se comporter des albumines (globuline) envers ceux-ci, relativement à la solubilité ou la précipitabilité, tendent à masquer le phénomène;

3° que, s'il n'est pas possible, d'après mes présentes recherches,

d'établir une loi précise et constante touchant les relations qui existent entre le degré de dissociation des diverses molécules des différents électrolytes et leur activité sur la viscosité des colloïdes, on ne doit pas, pour cela, en nier la possibilité, soit à cause de ce qu'on connaît sur l'existence de semblables rapports entre la dissociation et l'activité des électrolytes sur d'autres modifications analogues des colloïdes (précipitabilité, coagulabilité à la chaleur, fusibilité et gélatinisation), soit encore parce qu'il est démontré que l'action sur la viscosité est caractéristique des substances dissociées et que son *maximum* coïncide toujours avec les dilutions dans lesquelles la quantité de molécules dissociées atteint son *maximum*;

4° enfin, que le fait que les sels, à des concentrations données, sont capables de *précipiter* les substances albumineuses, loin d'être en contradiction avec ce que j'ai observé sur l'action déprimante de ces sels sur la viscosité, doit, au contraire, être considéré comme étant en étroit rapport de parenté avec mon observation. En effet les deux phénomènes ne représentent que les deux extrémités d'une même chaîne. A faibles concentrations, les sels amoindrissent la viscosité, en *excitant* la movibilité des parcelles des colloïdes; une fois son *maximum* atteint, cette action fait place à une influence opposée, comme il arrive dans un grand nombre d'autres phénomènes, et l'on a, par conséquent, la *précipitation,* précédée d'une *augmentation* de la viscosité.

La manière de se comporter de la globuline, en ce qui concerne sa solubilité, fournit un exemple assez heureux de ce genre de phénomènes.

L'indice opsonique dans la chloronarcose (1)

par les Drs **G. BOLOGNESI** et **A. ZANCANI**, Assistants.

(Institut de Clinique chirurgicale de l'Université de Modène).

(RÉSUMÉ DES AUTEURS)

On sait que Wright a donné le nom d'*opsonines* à des substances contenues dans le sérum de sang, thermolabiles à 60°, capables de favoriser indirectement la phagocytose leucocytaire des microbes, en agissant, non sur les leucocytes, mais sur les germes, qu'elles rendent plus facilement phagocytables.

Nous avons voulu rechercher si la chloro-narcose produit des modifications sur ce pouvoir spécial du sérum de sang et quelles sont ces modifications, d'autant plus que l'on sait parfaitement que la narcose chloroformique agit d'une manière nuisible sur la masse sanguine et que les altérations décrites concernent spécialement les éléments morphologiques du sang, et plus particulièrement le quantitatif des globules blancs. D'autre part nous avons cru intéressant de pratiquer les présentes recherches, car, autant que nous sachions, elles n'ont encore été exécutées par aucun auteur.

Relativement à la technique que nous avons suivie, nous avons essayé, au commencement de nos expériences, la méthode originale de Wright; mais, à dire vrai, elle ne correspondit pas très bien à notre but, spécialement pour ce qui concerne la composition des solutions. Au contraire, nous avons trouvé que celle qui est employée dans la Clinique médicale de Heidelberg, par les docteurs R. Bine et H. Lissner, réussissait beaucoup mieux, et nous nous y sommes tenus, en y faisant quelques légères modifications, que nous rapporterons.

Comme on le sait, pour faire un examen opsonique, il faut:

(1) *La Clinica chirurgica*, 1908.

1° du sérum du sang à examiner; 2° une émulsion bactérique du germe sur lequel on veut faire agir les opsonines; 3° une certaine quantité de leucocytes lavés.

Nous préparions ces trois éléments de la manière suivante.

Pour la préparation du sérum, on recueillait quelques gouttes de sang dans un petit tube, de dimensions égales à celles que nous décrirons en parlant des leucocytes, lequel, après fermeture à la lampe et un repos suffisant pour obtenir la coagulation, était soumis à la centrifugation pour séparer le sérum du caillot.

Pour l'émulsion bactérique, nous nous sommes servis exclusivement du ***staphylococcus pyogenes aureus*** et du ***staphylococcus albus***, comme étant ceux qui causent le plus fréquemment les infections des blessures opératoires.

Dans une petite éprouvette de verre, contenant un cc. de la solution hypertonique de chlorure de sodium, on délayait, avec une anse de platine, un petit fragment de culture de 24 heures en agar-agar. Ensuite, avec un petit agitateur de verre à palette, on agitait bien le mélange, en ajoutant, s'il le fallait, d'autre solution sodique ou d'autre patine culturale, jusqu'à ce que, en regardant l'émulsion contre un écran noir opaque, on obtînt un trouble lactescent uniforme. Après des tentatives répétées, nous sommes parvenus à obtenir un ton d'opalescence constant, qui nous donnait l'assurance que nous expérimentions dans des limites d'erreur possible assez restreintes; fait qui nous fut confirmé ensuite par la quantité constante de germes qu'on observait dans le champ microscopique durant l'examen des préparations.

Nous préparions les leucocytes en piquant un doigt du patient et en recueillant le sang dans des petits tubes de verre du diamètre interne de 1-2 mm. et de la longueur de 10-12 cm., contenant un peu de solution à 1,5 % de citrate sodique. Dans ces tubes, le sang qui sort de la blessure monte très facilement, et, une fois qu'on en avait recueilli la quantité nécessaire pour chaque tube, on achevait de remplir celui-ci avec la solution de citrate sodique, en ayant soin de laisser une portion vide suffisante pour empêcher la solution de chauffer durant la fermeture à la lampe. Ces petits tubes ainsi confectionnés étaient agités pour produire une distribution homogène des éléments du sang, puis on les soumettait à la centrifugation jusqu'à séparation des différents corpuscules sanguins. Cette séparation obtenue, on coupait le tube quelques millimètres au-dessus de la couche blanche de leucocytes, et ceux-ci, après aspiration de la solution limpide située au-dessus, étaient transportés, avec un capillaire, dans un autre petit tube de di-

mensions égales, rempli d'une solution de chlorure de sodium à 0,85 °/₀; ce tube, tiré en pointe et fermé à la lampe à une de ses extrémités, restait ouvert à l'autre extrémité. On y agitait et on y rinçait soigneusement les leucocytes dans la solution de chlorure sodique au moyen d'un mince bâtonnet de verre se terminant, par une extrémité, en un petit disque, qui, lorsqu'on faisait tourner le bâtonnet entre les doigts, fonctionnait comme agitateur. Ensuite on soumettait le tube à la centrifugation pour rassembler les leucocytes dans l'extrémité pointue; puis on coupait le tube à quelques centimètres de la couche de leucocytes, et, la solution placée au-dessus ayant été aspirée avec un tube capillaire, les leucocytes restaient prêts à être employés, au fond du petit tube.

Aux leucocytes ainsi préparés, on ajoutait, au moyen d'un capillaire, une quantité déterminée de sérum et une quantité égale d'émulsion bactérique, de manière que les divers composants fussent entre eux dans un rapport égal.

On agitait avec soin le mélange au moyen d'un bâtonnet de verre, et le petit tube était mis immédiatement dans le thermostat à 37° pendant 20 minutes.

Au bout de ce temps, on unissait au tube de verre un petit tube de gomme, et, après avoir coupé l'extrémité pointue du tube de verre, on faisait tomber le mélange goutte à goutte sur un porte-objet, où, avec un couvre-objet, on faisait une préparation par inoculation en strie.

On faisait la coloration avec le liquide de Leishman, et, pour chaque examen, on comptait les germes contenus dans 100 leucocytes au moins, parfois même dans un nombre plus grand.

On sait que la somme des germes phagocytés, divisée par le nombre des leucocytes comptés, donne l'indice phagocytaire (I. P.) de l'individu en examen, et que cet indice, divisé par l'indice phagocytaire normal, donne l'indice opsonique (I. O.). Nous avons établi l'indice phagocytaire normal en faisant la moyenne des indices de 20 individus affectés principalement de maladies de nature mécanique (hernies, varicocèles, etc.), jamais, au contraire, d'origine bactérique, ni de nature néoplastique. Nous eûmes ainsi un I. P. normal = 3,20, et c'est d'après celui-ci que tous les indices opsoniques étudiés furent établis.

Chez des individus (en tout 19) affectés de maladies chirurgicales de diverse nature (hernies, appendicites, fistules anales, varicocèles, tumeurs de l'ovaire, de la mamelle, etc.), nous établîmes

au moyen de différents examens, la moyenne de l'indice opsonique avant et après l'acte opératoire, lequel était exécuté sous narcose morphino-chloroformique. Les recherches après l'intervention opératoire étaient constamment exécutées à 5-6 heures de distance de la chloronarcose — par conséquent lorsque le malade était déjà parfaitement éveillé et conscient — et non plus tard, parce que, dans des examens préliminaires, nous avions vu que, déjà, au bout de 24 heures environ, les variations de l'indice opsonique (que nous rapporterons plus loin) cessaient, et que celui-ci allait en se rapprochant de la normale. En même temps, à chaque examen, nous tenions compte de la température de l'individu ainsi que du quantitatif des leucocytes contenus dans le sang de ce dernier.

Nous instituâmes ensuite d'autres expériences, que nous appellerons de contrôle, pour examiner l'indice opsonique d'individus (8 en tout) opérés sans narcose. Nous avons voulu étudier ces derniers cas pour voir si, étant donné qu'on eût observé des variations dans l'indice opsonique, celles-ci devaient être attribuées à d'autres causes qu'à l'action du chloroforme. Nous faisons observer que ces recherches également furent pratiquées 5-6 heures après l'acte opératoire, afin de nous trouver dans des conditions parfaitement égales à celles où nous étions pour les expériences exécutées après la chloronarcose.

Les résultats de nos recherches — nous le dirons immédiatement — démontrèrent que, à la suite de la chloronarcose, on eut, en général, une augmentation dans le chiffre individuel de l'I. O. Cette augmentation varia dans des limites très étendues, car, de quelques centièmes, elle arriva parfois au double et même au triple du chiffre obtenu avant la chloroformisation.

Et voici plus particulièrement quels furent les résultats des différentes expériences.

Dans 14 cas, sur 19, dans lesquels on eut, après la chloronarcose, une augmentation de l'I. O., le cours post-opératoire de la blessure fut amycotique (1); dans le seul cas où il n'y eut, on

(1) A l'ancienne diction de cours *aseptique* ou *septique* des blessures opératoires, nous avons préféré la plus récente — cours *amycotique* ou *mycotique* — de von G. Meyer, comme étant celle qui répond le plus justement à la réalité des choses. En effet, il est admis aujourd'hui qu'on ne peut jamais atteindre la complète *amicrobicité* d'une blessure opératoire; par consequent, la guérison de celle-ci, par première vue ou par seconde intention, dépendrait seulement de la prolifération ou non des bactéries qui y sont toujours présentes.



peut dire, aucune variation de l'I. O., le cours fut également amycotique. Dans les quatre autres, au contraire, il fut mycotique. Nous devons cependant faire observer que, dans deux cas (parmi ces derniers), dans lesquels on eut une augmentation de l'I. O., il s'agissait de fistules anales qui avaient été fendues avec le thermocautère; par conséquent, si, pour ces deux cas, nous disons cours mycotique, nous entendons simplement l'inévitable guérison par seconde intention. Dans un des deux autres cas à cours mycotique, on eut un abaissement sensible de l'I. O. après la narcose, dans l'autre une élévation de trois centièmes seulement, quantité qui nous semble négligeable, pour pouvoir dire qu'on n'eut pas de variation de l'I. O.

Dans les cas que nous avons examinés avant et après l'acte opératoire, pratiqué sans chloronarcose ni anesthésiques locaux d'aucune espèce, nous avons observé que, après l'acte opératoire, on eut, le plus souvent, une diminution, parfois très sensible, dans le chiffre de l'I. O. Dans deux cas, où l'on eut une élévation dans l'I. O., celle-ci fut de quelques centièmes seulement. Parmi ces huit cas opérés sans narcose, il y en eut deux avec cours post-opératoire mycotique, et, ici encore, nous devons faire observer qu'ils appartiennent à ceux dans lesquels on eut un abaissement dans le chiffre de l'I. O.

La chloronarcose, nous le répétons, produisit donc, dans la presque totalité des individus examinés (un seul cas ferait exception), une augmentation immédiate et transitoire de l'I. O.; au contraire, l'acte opératoire sans narcose, ou bien ne produisit aucune variation importante de cet indice, ou bien même en détermina des diminutions parfois assez sensibles.

Cette augmentation de l'indice opsonique, observée dans nos premières expériences, peut, croyons-nous, sous toute réserve, être interprétée comme une réaction spéciale de l'organisme envers une substance toxique déterminée, le chloroforme, qui y a été introduite, de la même manière que l'organisme réagit par une élévation de l'indice opsonique envers les toxines bactériques. Au contraire, les résultats obtenus dans les opérations sans narcose sembleraient faire croire que l'organisme n'a pas de raison de réagir, par ce pouvoir spécial de défense qu'il possède, à un simple traumatisme opératoire non accompagné de l'introduction de quelque substance toxique; et l'abaissement de l'indice opsonique observé dans ces derniers cas nous semblerait indiquer que les

défenses, chez l'individu soumis à une opération, peuvent souvent être affaiblies comme effet immédiat de l'acte opératoire.

Nous avons vu aussi que quand, dans les quelques cas que nous avons observés, le cours de la blessure opératoire était mycotique, alors même que l'expérience avait été exécutée après narcose chloroformique, nous n'avons eu à constater aucune augmentation dans l'indice opsonique.

Sans avoir la prétention de donner l'interprétation exacte du fait — pour le motif aussi que nous devons nous baser à cet égard sur un nombre trop restreint d'expériences — nous pensons qu'une résistance individuelle moindre peut parfois expliquer, à parité de conditions, le cours post-opératoire mycotique, étant admis, comme c'est le cas aujourd'hui, que l'asepsie du champ opératoire n'est jamais absolue.

Ainsi qu'il a déjà été dit, comme complément de nos expériences nous avons cru opportun de déterminer, dans chacun des cas pris en examen, le quantitatif des globules blancs. Nous avons constaté, à cet égard, que ce quantitatif fut rarement en diminution, plus souvent, au contraire, en augmentation, parfois même notable, aussi bien lorsque la chloroformisation fut pratiquée, que quand elle ne le fut pas. Et, sans nous arrêter sur la leucocytose dans la narcose chloroformique — chose aujourd'hui connue des observateurs — sans vouloir discuter non plus la valeur du même fait observé chez des individus soumis à un simple acte opératoire, sans narcose, nous devons faire observer ici que, très souvent, les variations du nombre des leucocytes furent loin de concorder avec celles de l'indice opsonique, citées plus haut; parfois même, à une leucocytose très forte, correspondit une diminution de l'indice opsonique, et *vice versa,* au point qu'il y a lieu de croire, nous semble-t-il, que, sous l'action spéciale d'un sérum, la phagocytose peut varier, du moins dans certaines limites, indépendamment du quantitatif des leucocytes.

Nos expériences terminées, en considérant l'élévation constante de l'indice opsonique à la suite de la chloronarcose, le soupçon nous vint que cela était peut-être dû à des traces de chloroforme existant encore dans le sang du malade, lesquelles agissaient probablement sur les microorganismes en en diminuant la résistance et en les rendant plus facilement phagocytables.

On pensa alors à ajouter, au sérum de quelques patients, du chloroforme dissous dans la solution habituelle de chlorure de sodium à 0,85 %. Ces adjonctions furent faites dans des proportions diverses, parfois de quantités très petites de solution à 1:10.000 de chloroforme, parfois de solution à 1:5000, jusqu'au maximum d'un tiers de solution chloroformique à 1:1000 et de deux tiers de sérum. Avec cette expérience nous observâmes, avant tout, qu'il se produit une légère augmentation de la phagocytose et que celle-ci n'est pas proportionnelle à la quantité de chloroforme ajoutée *in vitro* au sérum. Nous vîmes, en outre, que, quand on faisait l'examen avant l'acte opératoire avec addition de chloroforme au sérum, de la manière indiquée plus haut, et qu'on répétait, comme d'ordinaire, chez le même patient, l'examen après la chloronarcose, l'indice opsonique, dans ce dernier cas, se présentait toujours indubitablement plus élevé qu'avec l'adjonction du chloroforme *in vitro*.

Nous croyons donc pouvoir affirmer que, si, au moment de nos expériences (5-6 heures après la chloronarcose), il existait encore des traces de chloroforme dans le sang, celles-ci ne pouvaient certainement pas donner une élévation de l'indice opsonique telle, que même l'expérience *in vitro*, qui vient d'être mentionnée, ne nous a pas permis de l'observer. Nous croyons donc, comme nous l'avons déjà dit, que l'élévation de l'indice opsonique après la chloronarcose représente véritablement une mesure de défense de l'organisme.

De ce que nous avons exposé plus haut, il nous semble pouvoir, avec toute réserve, tirer les conclusions suivantes:

1° la chloronarcose produit une augmentation immédiate et temporaire de l'indice opsonique;

2° à la suite d'un acte opératoire exécuté sans narcose, ou bien on n'observe aucune variation de l'indice opsonique, ou bien celui-ci subit une diminution;

3° dans les cas à cours post-opératoire mycotique, l'élévation de l'indice opsonique après la chloronarcose ferait défaut;

4° le plus souvent, les variations de l'indice opsonique ne sont pas en rapport avec le quantitatif des globules blancs.

Le métabolisme et le dosage de l'ammoniaque (1)

par le Dr G. **PICCININI**. Assistant.

(Institut de Pharmacologie de l'Université de Bologne).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR).

SOMMAIRE. — 1. Existence dans l'organisme. — 2. Origine et mode de formation. — 3. Rôle physiologique. — 4. Ammoniurie. — 5. Ammoniurie dans l'insuffisance hépatique. — 6. Ammonihémie et urinhémie expérimentales. — 7. Les méthodes pour la détermination quantitative de l'ammoniaque.

I. — *La présence de l'NH_3 dans l'organisme* fut démontrée pour la première fois et mise hors de doute par Boussingault (1850) et par Neubauer (1855) *dans l'urine,* liquide le plus facilement accessible aux recherches. Neubauer (2) donna une moyenne de gr. 0,760 dans l'urine des 24 heures, avec un *minimum* de gr. 0,312 et un *maximum* de gr. 1,209. Ces données sont celles que l'on trouve encore communément reproduites dans les livres de texte, et je les regarde comme un peu inférieures à la vérité, car en exécutant les analyses avec une méthode qui nous assure une plus complète mise en liberté de l'NH_3, comme celle de Beccari (voir plus loin), ou bien encore en nous servant de celle de Schlösing-Neubauer, mais avec une technique très précise, les chiffres que l'on obtient sont toujours plutôt supérieurs. Les moyennes de mes analyses sont en effet les suivantes:

pour la diète végétale, NH_3 gr. 0,772 dans cm^3 1371 d'urine,
c'est-à-dire gr. 0,563 pour mille gr. d'urine;
diète carnée, gr. 1,536 en cm^3 1278 = gr. 1,201 ‰;
diète mixte, gr. 1,089 en cm^3 1215 = gr. 0,896 ‰.

Corrélativement, le rapport entre l'azote total et l'azote ammoniacal croît également.

---

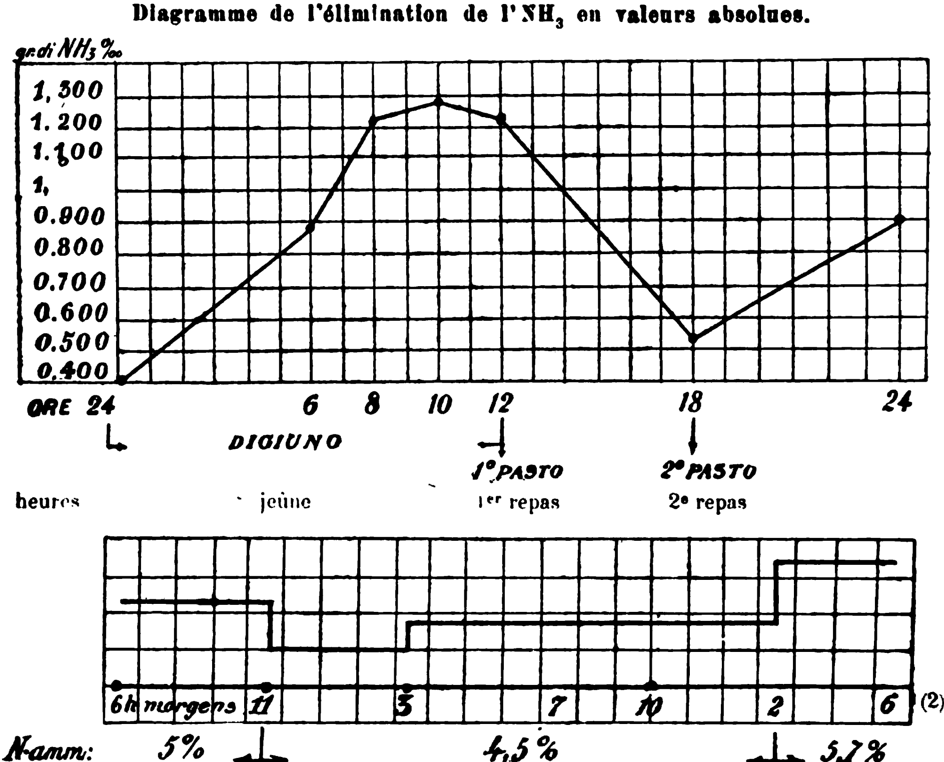
(1) *Rivista critica di Clinica Medica*, ann. IX, n. 5, 6, 7, 1908.

(2) NEUBAUER et VOGEL, *Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analise des Harns* (*Zehnte Auflage*, *von Huppert*, 1900, Wiesbaden, Bergmann).

Un fait notable a été mis récemment en lumière par Camerer (1). L'élimination de l'NH_3 de l'urine, en valeur relative, a une période oscillatoire; c'est-à-dire que, quand l'estomac est en repos, la quantité atteint le *maximum*, tandis qu'elle est minime durant la digestion; en valeur absolue, cette oscillation est peu évidente.

J'ai voulu aussi étudier sur moi-même ce point intéressant, en me mettant à une diète mixte méthodique et égale; et je crois pouvoir dire que, pour les quantités absolues également, il y a la même période oscillatoire: l'élimination *maximum* à jeun; la *minimum* durant la digestion.

Je rapporte ici le diagramme que j'ai construit avec les résultats de mes analyses détaillées, et la courbe de Camerer basée au contraire sur les valeurs relatives:



Kurve der relativen Ammoniakausscheidung in Verlauf von 24 Stunden.

---

(1) W. CAMERER (jun.), *Beobachtungen und Versuche über die Ammoniakausscheidung im menschlichen Urin, mit Berücksichtigung nach weiterer stickstoffhaltiger Urinbestandteile und Bestimmungen der Acidität nach Lieblein* (*Zeits. f. Biol.*, XLIII, 13-45, 1902).

(2) De 2 heures à 6 heures, jeûne.

Pour les autres liquides et tissus de l'homme et des animaux de laboratoire, il n'y a pas beaucoup de recherches, et, de plus, elles ne sont pas à l'abri de toute critique, parce qu'elles ont été obtenues avec des méthodes insuffisantes; et par conséquent elles n'ont aujourd'hui qu'une valeur qualitative. Au contraire, comme données quantitatives, il y a lieu de s'en tenir aux nouvelles analyses de Horodinsky, Salaskine et Zalewski (1901) sur le chien sain, et à quelques-unes des miennes sur le chien et sur le lapin. Pour toute cette question, on peut voir mes deux mémoires (1).

II. — *Origine ou mode de formation de l'NH_3 de l'organisme.* — Cette substance a trois sources: 1°) pour la plus grande partie, elle provient de la désintégration des substances protéiques, aussi bien de celles qui sont introduites par les aliments que de celles qui constituent les tissus. Cette origine est donc liée à un des modes de formation de l'urée (2). Et, à ce propos, j'ai désigné ce qu'on appelle les *précurseurs de l'urée* (carbonates et carbamates de l'NH_4) sous le nom de *groupe ammoniacal,* parce que c'est précisément l'NH_3 de ces substances que nous évaluons avec nos appareils en analysant les organes, c'est celle que nous appelons NH_3 préformée, et c'est à celle-ci que nous nous reportons toutes les fois que nous parlons de NH_3 de l'organisme; 2°) une bonne partie provient encore du travail sécrétoire des glandules du tube digestif, comme l'ont démontré les physiologistes russes, avec des chiens œsophagotomisés et porteurs de fistules gastriques (3); 3°) enfin une très petite partie, et celle-ci préformée, s'introduit avec les aliments, spécialement avec les aliments végétaux. Il devrait en être tenu compte dans les diverses diètes.

III. — *Voyons maintenant quel est le rôle physiologique de l'NH_3.* — *a)* La réponse à cette question a commencé avec les recherches de Walter (1877) sur l'action des acides chlorhydrique et phosphorique chez les lapins et chez les chiens, spécialement au

---

(1) Voir dans ces *Arch. ital. de Biol.*, t. XLIV, p. 75-85, 1905; t. XLV, p. 382-392, 1906.

(2) E. Lambling (*Ammoniaque. Dictionn. Physiol.*, par C. Richet et collab., 1895, Paris, Alcan, I, 416-421).

(3) M. Nenki, I. Pawlow, I. Zaleski, *Sur la richesse du sang et des organes en ammoniaque et sur la formation de l'urée chez les mammifères* (*Arch. Scienc. biolog. St.-Pétersbourg*, IV, 197-224, 1895; *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, XXXVII, 26-51, 1896).

point de vue de l'alcalinité du sang. Ces recherches furent continuées et étendues par Salkowski, Munk, Fëder (1877-78), Hallervorden (1879), Coranda (1880), Feder et Voit (1881), Bekmann (1889), Rumpf et Klenie (1896), Grégor (1899) et Camerer (1).

Les résultats de tous ces travaux démontrent amplement quel est le rôle physiologique de l'NH_3 dans l'organisme, rôle que je résume par les paroles d'Aducco (2). Elle sert à neutraliser les acides non oxydables introduits dans l'organisme, ou bien par les aliments, ou bien expérimentalement. Chez les herbivores, ce processus ne s'effectue pas, parce que les acides ingérés sont neutralisés avec des alcalis fixes; et il en résulte un tel appauvrissement d'alcali que l'animal meurt, si la perte n'est pas compensée par une entrée correspondante. Au contraire, les carnivores (homme, chien), dans les mêmes conditions, fabriquent une plus grande quantité d'ammoniaque, ou plutôt utilisent une partie de l'ammoniaque, qui, autrement, aurait servi à former l'urée; et ainsi les acides en excès sont neutralisés et éliminés par les reins à l'état de sels acides d'*ammonium*; et leur organisme peut ainsi, jusqu'à un certain point, opposer une énergique défense contre l'intoxication acide.

b) Mais quelques travaux, encore épars, et qui n'ont point été mentionnés dans les traités, établissent clairement que ***le rôle physiologique attribué à l'NH_3*** (c'est-à-dire celui d'agent d'épargne des alcalis fixes) ***n'est pas exclusivement propre à cette substance, et qu'il est commun aussi à d'autres corps.*** Gaehtengs (1880), en effet, et ensuite Dunlop (1896), Biernacki (1896) et Limbeck (1898) ont pu voir que, dans l'intoxication par des acides, le sang — le tissu le plus constant de l'organisme — souffre relativement à un degré minime, tandis que d'autres tissus, les systèmes osseux et musculaire, sont attaqués en première ligne par les acides introduits, lesquels favorisent la désassimilisation du ***calcium*** ou en empêchent le dépôt, appauvrissant ainsi l'organisme.

C'est de cette manière que je m'explique pourquoi Reale (1904), dans les urines appartenant à deux arthritiques avec intoxication acide, a trouvé, à côté du phosphate calcique ordinaire, du sulfate de calcium, qui indiquait certainement l'insuffisance du rôle physiologique de l'NH_3, par suite de laquelle l'acide sulfurique en excès se combinait avec la chaux. Ainsi, dans ces cas, l'NH_3 n'était

---

(1) Voir note 1, pag. 410.

(2) BEAUNIS-ADUCCO, *Ammoniaca e amine*, v. pag. 474 (***Elementi di Fisiologia***, 1901, Torino, Unione Tip. Edit., I, 470-476, con bibliogr. fino al 1898).

plus un agent suffisant d'épargne des acides fixes, qui, au contraire, entraient en scène pour défendre l'organisme contre l'intoxication acide.

Et, ici, je désire rappeler immédiatement un fait inverse, à savoir: que Camerer, en voulant donner une explication du rapport élevé entre l'N ammoniacale et l'N totale qui se trouve chez les enfants (7,8-9,6 %), pense qu'il est l'expression, dans le jeune âge, du fait caractéristique de la rétention des alcalins terreux pour la formation du tissu osseux. S'il en était ainsi, les deux faits s'appuieraient mutuellement l'un l'autre. Et si l'on voulait que l'usage vulgaire, long et exagéré, du vinaigre entraîne par lui seul la maigreur, celle-ci trouverait ici une explication. Enfin Gerhardt et Schlesinger (1899), dans les urines des diabétiques, ont trouvé que, parallèlement à l'NH_3 et au calcium, *le magnésium également* est augmenté; et Winterberg (1898) a vu que, chez les animaux empoisonnés avec de l'acide, la somme des alcalis éliminés représente une valeur plus grande que celle des alcalis contenus dans le sang *in toto*; c'est pourquoi il pense que le processus de neutralisation, dans ces conditions pathologiques, est différent du normal.

Ces importantes recherches arrivent donc à enlever en partie à l'ammoniaque le rôle physiologique qui depuis longtemps était regardé comme lui étant exclusivement propre, et, vu leur portée, elles méritent évidemment d'être reprises ultérieurement.

IV. — *L'ammoniaque dans l'organisme malade.* — Après un court résumé des états d'***acidosis,*** ce chapitre se divise en les paragraphes suivants: 1) les maladies aiguës fébriles; 2) le diabète; 3) l'empoisonnement par le phosphore; 4) l'asthme bronchial, infarctus pulmonaire, vices cardiaques; 5) le surmenage physique et neuro-musculaire; 6) leucémie; 7) tumeurs; 8) anémie, malaria et pellagre; 9) neurasthénie; 10) gastro-entérite des enfants; 11) insuffisance hépatique.

L'analyse des phénomènes objectifs qui accompagnent ces divers états pathologiques, laisse voir que, à côté d'une constante et souvent abondante ammoniurie, il y a toujours une diminution de l'alcalinité du sang, et que, dans celui-ci, se trouve une quantité plus ou moins notable, toujours anormale cependant, d'acides gras. Par conséquent, cette ammoniurie, alors même qu'elle se produit dans les maladies du foie, ne constitue pas un signe d'insuffisance hépatique uréopoétique, et par conséquent ne signifie pas une ammonihémie; mais elle est, au contraire, un symptôme d'intoxi-

cation acide, plus ou moins grave, suivant l'importance quantitative de l'ammoniurie.

Toutefois, en pensant à ce que j'ai dit plus haut, relativement au calcium et au magnésium, il serait nécessaire, pour tous ces états pathologiques également, de ***rechercher plus amplement ce qui appartient à l'ammoniaque et ce qui revient aux alcalis fixes dans la neutralisation des acides.*** Et même, en pensant à la part qu'ont ces derniers, on peut déjà expliquer l'absence d'augmentation de l'NH_3, constatée dans quelques-uns des cas étudiés.

V-VI. — Au sujet des rapports entre l'ammonihémie et l'urémie admis par différents auteurs, je renvoie le lecteur à ce que j'ai écrit à ce sujet (1), car aucune nouvelle recherche n'a été publiée depuis lors.

VII. — ***Les méthodes pour la détermination quantitative de l'NH_3.*** — Le choix de la méthode est en étroite dépendance de la substance à examiner. Une méthode reconnue bonne pour l'urine, par exemple, n'est plus telle, si on l'applique pour l'examen du sang ou d'organes, parce que la diverse composition physique et chimique, comme aussi le divers contenu d'NH_3 influent grandement sur l'exactitude des résultats.

Avec quelques méthodes, on peut décomposer les substances protéiques, ayant ainsi de nouvelle NH_3, ce qui est absolument à éviter, car, alors, ce n'est plus de l'NH_3 préformée, qui est la seule que nous ayons à évaluer; et celle-ci, au contraire, avec certaines méthodes, ne peut souvent pas être dégagée entièrement.

On doit abandonner les vieilles méthodes de Heintz (1861) et de Schmiedeberg (1879), de Latschenberg (1884), car l'application directe de réactifs précipitants sur les substances animales influe aussi sur les composés non ammoniques. La méthode classique de Schlösing-Neubauer (1855), contrairement à ce qu'on dit et à ce qu'on écrit, donne des résultats dignes de considération, pourvu qu'on observe certaines règles, qui se réduisent aux suivantes.

Le liquide (urine, lait de chaux, eau de lavage) ne doit pas dépasser cm^3 35, et le cristallisoir qui le contient ne doit pas avoir moins de 10 cm. de diamètre interne; parce que, précisément, la quantité de NH_3 qui se développe est inversement proportionnelle à l'épaisseur du liquide contenu dans le cristallisoir.

(1) Voir note 1, pag. 411.

Shaffer (1903), avec 16 mm. d'épaisseur, a trouvé 581 mgr. de NH_3 °/₀, et, avec le même liquide, mais avec 4 mm. d'épaisseur, 714 mgr. °/₀. Et j'ai constaté en effet que, avec des cristallisoirs de petit diamètre, on a généralement des données inférieures au vrai, et quelquefois au contraire supérieures, spécialement quand la température ambiante est élevée; c'est qu'alors, en suivant la règle de laisser à lui-même l'appareil pendant trois jours, la chaux fait développer plus rapidement l'NH_3 des sels ammoniacaux, puis, dans un second temps, attaque la substance azotée. C'est précisément la température qui n'est jamais rappelée. Les trois jours indiqués par tous les auteurs sont trop longs pour une température de + 18-20°. On doit donc suivre le conseil de Fresenius, de coller à la voûte de la cloche un papier sensible de tournesol, qui indiquera la fin de l'opération quand il aura pris la couleur neutre. Ainsi la méthode donne des résultats dignes de considération, et, vu sa simplicité, on doit l'employer dans les recherches ordinaires.

La question du dosage de l'NH_3, dans le sang et dans les tissus, a été résolue avec la méthode Nenki-Zaleski (1895 et 1901), basée sur celle de Wurster (1887), dont la caractéristique réside dans la distillation avec un alcali à chaud et à pression réduite, pour dégager l'NH_3.

J'ai fait observer que cet expédient était déjà connu, puisque dès 1850, Boussingault décrivait une méthode ammonimétrique au moyen de la distillation dans le vide. Et l'on connaît également les modifications que j'ai apportées à ce procédé, lesquelles assurent une mise en liberté plus complète de l'NH_3 (1). Pour le sang, il est absolument nécessaire de recourir à la technique géniale décrite par Beccari (1905), et dont j'ai déjà parlé.

Je rappellerai ici ce que l'A. ne dit pas, à savoir: qu'*on peut soumettre l'urine à la même distillation*, et que, cm³ 10-15 suffisant pour l'analyse, celle-ci s'accomplit en 20-25 minutes. Il est bon, cependant, d'ajouter de l'alcool (cm³ 10), d'alcaliniser (Na_2CO_3 gr. 0,25) et de filtrer de nouveau. Les nombreux essais que j'ai faits sur la même urine, avec des méthodes diverses, démontrent que cette technique, dans laquelle on emploie très peu d'urine et très peu d'alcool, égale certainement, si même elle ne la dépasse pas, celle de Shaffer (1903). Dans cette dernière, lorsque l'appareil est préparé, l'analyse est terminée en 15 minutes. L'A. pour abréger

(1) Voir note 1 à la p. 411, déjà citée.

d'autant l'opération, a recouru à l'adjonction d'alcool méthylique, qui bout à + 66°, de sorte que l'urine prend part à la forte ébullition de l'alcool, qui, dans le vide, a lieu à + 35°. Pour procéder plus rapidement encore, il élève la température jusqu'à + 50°. C'est là qu'est le défaut. En restant à + 40-41°, l'exactitude plus grande des résultats compense le temps plus long nécessaire pour compléter l'analyse.

Pour ce qui concerne la caractéristique de la méthode, c'est-à-dire l'adjonction d'alcool, je rappellerai que Dragendorf, dès 1866, conseillait, pour la recherche de l'NH_3 combinée, la distillation avec l'adjonction d'alcool à 90°, " qui hâte, d'une part, le dégagement de l'NH_3 et communique, d'autre part, aux matières albuminoïdes une plus grande résistance à la décomposition " (1).

La méthode Kruger et Reich (1903), étudiée aussi par Schittenhelm (1903) (dans les mémoires duquel se trouvent diverses erreurs), a le même principe que la précédente, et précisément Folin a réclamé la priorité de la méthode Shaffer étudiée dans son laboratoire (2).

De tout ce que nous venons d'exposer, on peut tirer les conclusions suivantes :

1° *pour le dosage de l'urine,* on doit recourir à la méthode classique de Schlösing-Neubauer, en l'exécutant scrupuleusement comme il a été dit plus haut, autrement on n'obtiendra pas des résultats certains. Pour une longue série d'analyses et pour procéder rapidement, la méthode Beccari ou bien celle de Shaffer sont préférables;

2° *pour le dosage de l'NH_3 du sang,* on doit employer uniquement la méthode Beccari, qui est réellement ce qu'on peut désirer de mieux;

3° *pour le dosage de l'NH_3 des tissus,* il convient de choisir ma disposition, qui présente quelques avantages sur celle de Nenki-Zaleski (1901).

---

(1) Dragendorff (Dorpat), *Manuel de Toxicologie.* Trad. franc., p. 232. Paris (Savy), 1873.

(2) *Zeits. physiol. Chem.*, XXXIX, 447.

Sur un nouveau Clonographe et sur ses applications à l'étude clinique et physiologique du phénomène de la trépidation du pied (1).

Quelques observations inédites sur la manifestation de ce phénomène chez des individus normaux pendant la narcose chirurgicale (2)

par le Dr E. LEVI, Assistant à la Clinique médicale.

(Institut d'Études Supérieures et de Perfectionnement de Florence).

L'appareil pour enregistrer automatiquement le clonus du pied — *Clonographe* (3) — représente un perfectionnement du premier modèle de *Clonographe* imaginé par moi, et dont j'ai parlé longuement dans les numéros de septembre et de novembre de l'*Encéphale*, où j'ai exposé les résultats intégraux de mes recherches de nature clinique et physiologique sur le phénomène de la trépidation du pied.

Mon intention est de donner ici une courte description de cet appareil, qui me semble se prêter à des recherches ultérieures, d'ordre physiologique, sur le mode de se comporter des réflexes

(1) Résumé en partie de « *L'Encéphale* », 1908, nos 9 et 11. — Le mémoire original occupe 81 pages; il est accompagné de 3 planches et d'une figure dans le texte.

(2) Ces observations ont été communiquées à l'*Accademia Medico-Fisica Fiorentina*, dans la séance du 4 février 1909.

(3) Cet appareil, construit par la maison Verdin-Boulitte, rue Linné, 7, à Paris, a été présenté pour la première fois par moi, à la *Société de Biologie de Paris*, dans la séance du 24 octobre 1908; une description détaillée en sera donnée prochainement dans le *Neurologisches Centralblatt*.

tendineux, en conditions pathologiques et en conditions normales, sous l'action de la narcose. J'aurai également l'occasion d'apporter quelque nouvelle contribution sur ce dernier ordre de faits, très peu connus, en me basant pour cela sur des expériences récentes, encore inédites, que je crois devoir mentionner brièvement à cause de la lumière qu'elles me semblent pouvoir apporter sur la question si débattue de l'origine musculaire ou nerveuse de ce qu'on appelle les phénomènes tendineux.

Je mentionnerai, au contraire, très brièvement, mes recherches d'ordre clinique, pour lesquelles je renvoie le lecteur à l'exposition complète que j'en ai donnée dans l'*Encéphale.*

Le Clonographe comprend, comme on le voit par la figure, trois parties essentielles: 1) une semelle métallique, que l'on peut adapter à la plante du pied; 2) le dynamomètre-dynamographe; 3) la genouillère.

La fixation de la semelle métallique au pied se fait au moyen d'un double système de ligatures; une forte courroie de cuir assure l'appareil sur le dos du pied, tandis que deux lacets cylindriques en peau souple, qui partent du bord supérieur de la semelle métallique, passent entre les doigts du pied, se croisent en X sur le dos de celui-ci et sont enfin fixés, au moyen de trous spéciaux, à deux crochets situés au bord inférieur de la semelle métallique ; cette adaptation permet de réaliser la stabilité absolue et nécessaire de la semelle métallique à la plante du pied.

La semelle métallique est munie de deux branches latérales saillant perpendiculairement en manière d'oreilles et dont chacune est percée de 5 petits trous, auxquelles s'adapte, au moyen de deux crochets spéciaux, une double chaînette longue de 26 cent., que, dans la figure, on voit tendue, en forme d'étrier triangulaire, par la chaîne qui continue la double chaînette. L'insertion de cette dernière se fait respectivement aux trous supérieurs ou aux trous inférieurs, suivant le meilleur effet mécanique que l'on obtient dans les différents cas, en déplaçant en haut ou en bas le point d'action de la force tractive.

Les branches latérales de la semelle métallique sont mobiles sur des coulisses spéciales, qui leur permettent un déplacement latéral suffisant pour une parfaite adaptation à toute forme de pied ; l'éloignement ou le rapprochement simultané des deux branches latérales est commandé par une clef qui s'adapte indifféremment au deux extrémités d'une vis dont le pas est inverse dans les deux moitiés droite et gauche.

Le dynamomètre-dynamographe se compose de deux tubes mé-

talliques cylindriques glissant l'un dans l'autre, à frottement doux, de manière à former une chambre d'air de volume variable. A l'intérieur de cette chambre se trouve un ressort d'acier exactement gradué de 1 à 10 kilogrammes. Une aiguille mobile, courant

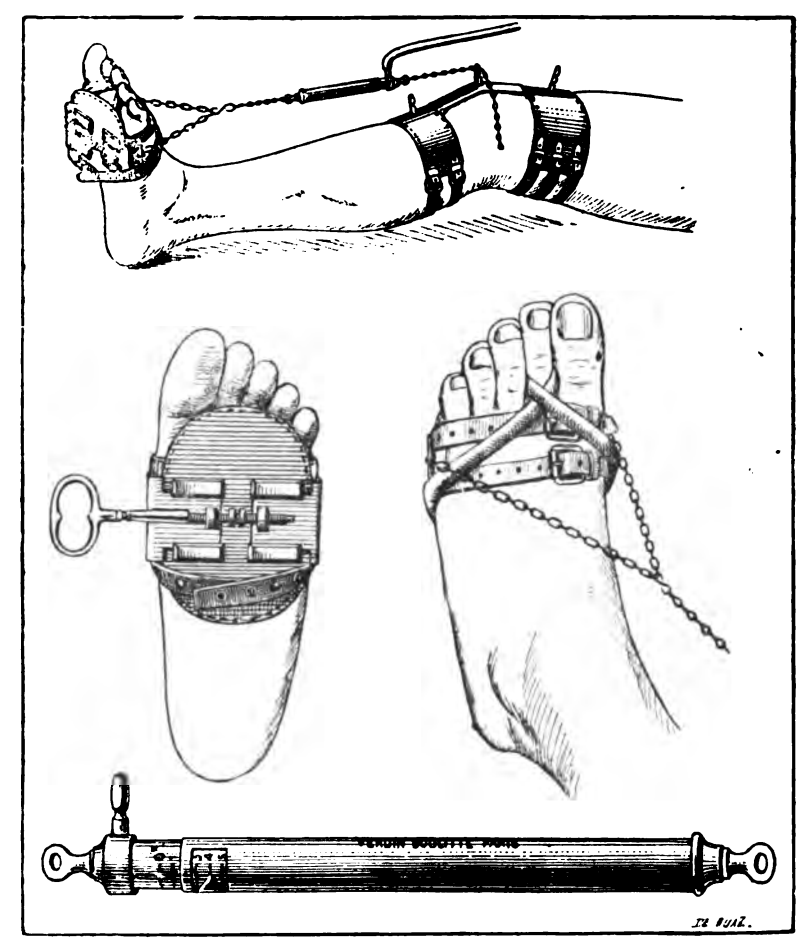


Fig. 1. — Clonographe et ses différentes parties.

sur une échelle graduée, montre à tout instant la force avec laquelle le pied agit sur le dynamomètre. Les oscillations du pied produisent des variations de volume de la chambre du dynamographe, lesquelles sont proportionnelles à la grandeur de ces oscillations, et les variations de pression qui en résultent sont trans-

mises, au moyen d'un tube de gomme, à un tambour de Marey muni d'une plume écrivante; celle-ci trace, sur un cylindre tournant, une courbe qui est, de cette manière, fonction du phénomène.

La genouillère est fixée solidement, au-dessus et au-dessous du genou, au moyen de robustes courroies de cuir. Deux plaques métalliques flexibles, s'adaptant respectivement à la surface dorsale de la cuisse et de la jambe, unies entre elles par une lamelle métallique médiane, constituent le squelette de cette partie de l'appareil; cette lamelle est courbée dans le sens longitudinal et elle est articulée à ses deux extrémités de manière à permettre une adaptation parfaite au genou dans la position de demi-flexion du membre, qui est la plus opportune pour ce genre de recherches. Trois appuis d'acier disposés verticalement sur la ligne médiane dorsale de la genouillère servent indifféremment de point de fixation pour la chaîne qui maintient le pied en flexion dorsale durant le développement du phénomène clonique.

La connexion du pied avec le genou s'obtient en rattachant, au point médian de la chaînette courte, qui part, en manière d'étrier, des deux branches mobiles de la semelle métallique, une longue chaîne médiale dans laquelle est intercalé, vers son tiers inférieur, le dynamomètre-dynamographe.

Après avoir disposé de la manière susdite les diverses parties constituant le clonographe, et après que le patient s'est étendu commodément en position horizontale, en tenant le membre en examen relâché et légèrement fléchi, il suffit, pour faire fonctionner l'appareil, d'imprimer à la chaîne médiale une brusque et forte tension, apte à fléchir dorsalement le pied, pour obtenir ainsi le commencement de la trépidation. Quand on sent que celle-ci est établie d'une manière durable, sans varier le degré de traction de la chaîne, on la fixe à l'appui en acier placé sur la lamelle médiane de la genouillère, et alors le phénomène clonique continue à se développer et à être enregistré pendant un temps indéterminé, d'une manière tout à fait objective.

Le modèle actuel de mon *Clonographe* présente de notables avantages sur le premier type, dans lequel la transmission des oscillations du pied s'obtenait au moyen d'un tromographe ordinaire, à membrane et à poids variables, qui présentait tous les défauts inhérents à cette méthode d'enregistrement.

Mes recherches cliniques m'ont permis d'établir les caractères différentiels suivants entre le clonus vrai, qui est propre d'une lésion des voies cortico-spinales, et le clonus fruste, que l'on observe dans les névroses, dans quelques cas de maladies infectieuses

caractérisées par de légers faits irritatifs neuro-musculaires et ostéo-articulaires, et chez des individus normaux fatigués. Dans tous les cas de lésion (quelles que fussent sa localisation et sa nature) des voies pyramidales, la recherche graphique donna toujours les résultats suivants, constants et invariables chez chaque sujet en particulier, et presque entièrement identiques entre eux dans les différents cas appartenant à la même catégorie: identité du dessin des différentes oscillations, égalité des intervalles entre une oscillation et l'autre, vélocité moyenne d'environ 6 vibrations doubles par 1″, indépendance entre la fréquence et l'ampleur oscillatoires, conformément à la loi de Galilée sur l'isochronisme des petites oscillations du pendule.

Dans le clonus vrai (organique), le plus souvent on n'a pas l'arrêt brusque du phénomène (s'il n'intervient aucune variation de la pression exercée sur le pied), mais on observe une période d'extinction graduelle avec une diminution progressive très régulière de l'ampleur des oscillations, qui ne changent cependant ni de dessin, ni de fréquence. Cette dernière, dans chaque cas particulier, ne varie, de moment en moment, que de fractions d'unité.

L'uniformité absolue et la monotonie de la physionomie graphique sont les caractères les plus saillants et les plus ordinaires de toutes les formes de clonus organique.

Le caractère essentiel du clonus fruste, consiste, en sens purement clinique (suivant Babinski), dans sa dépendance de l'intervention volitive du patient en examen, au moyen de l'acte de la contre-pression volontaire, c'est-à-dire, grâce à un artifice par lequel le phénomène perd le caractère de simplicité et de spontanéité qui devrait être propre du seul clonus organique.

Contrairement aux vues de Babinski, j'ai pu démontrer que ces caractères différentiels cliniques manuels sont tout à fait insuffisants, parce qu'il existe des cas d'hystérie dans lesquels la trépidation du pied apparaît tout à fait spontanément, sans le moindre artifice, persiste indéfiniment et n'est, en somme, aucunement différenciable, manuellement, du clonus organique. Dans ces cas et dans ceux de lésion organique probable du système nerveux, dans lesquels cependant le diagnostic est incertain, parce que le symptôme de Babinski fait défaut (flexion dorsale du gros orteil au stimulus plantaire), symptôme qui est considéré comme pathognomonique d'une affection des voies pyramidales, le symptôme du clonus du pied acquiert la plus haute importance et constitue, s'il est contrôlé par la recherche graphique nécessaire, un secours diagnostique d'importance primaire.

Les caractères graphiques communs à toutes les formes sus-mentionnées de clonus fruste (y compris celles, par moi décrites, de clonus absolument spontané dans l'hystérie) sont, à un degré variable dans les différents cas, les suivants: dissemblance dans le dessin des oscillations; différences très notables de l'ampleur de chacune des vibrations, parfois très étendues, d'autres fois, au contraire, absolument abortives et se suivant sous une forme très différente de groupement; fréquence oscillatoire moyenne de 7-9 oscillations doubles par 1"; fréquence indépendante de l'ampleur oscillatoire seulement dans les cas de clonus fruste relativement régulier; cessation brusque du phénomène et, par conséquent, absence de la phase descendante régulière d'extinction que l'on a dans les cas organiques, si la pression se maintient inaltérée; notable accentuation de l'irrégularité et du polymorphisme oscillatoire dans la phase terminale, comparativement à la phase initiale; variations de fréquence assez notables dans l'unité de temps.

En outre, les tracés graphiques de clonus fruste ont toujours un caractère personnel, qui fait entièrement défaut dans ceux de clonus vrai.

Dans les cas de diagnostic douteux entre affections organiques et affections fonctionnelles du système nerveux (si elles sont caractérisées par une exagération des phénomènes tendineux jusqu'au clonus du pied), on ne peut établir une différenciation sûre de la nature de ce symptôme — et par conséquent de la maladie fondamentale — qu'au moyen de la recherche graphique prolongée et purement objective, telle qu'on peut l'obtenir seulement de l'enregistrement automatique du phénomène.

La simulation du clonus fruste est possible et relativement facile; chez des sujets névrotiques, elle peut, avec l'éducation, devenir si parfaite que, seule, l'analyse graphique nous permet d'en dévoiler la nature intime. La trépidation légitime du pied, ou clonus organique, douée de tous ses caractères graphiques caractéristiques, échappe au contraire absolument à toute simulation possible; c'est pourquoi elle constitue un symptôme précieux de lésion organique des voies cortico-spinales, surtout dans les cas où le symptôme de Babinski fait défaut ou bien est douteux. De ces données résulte l'importance médico-légale de ce moyen de recherche (1).

---

(1) Je ne puis reproduire ici les planches que j'ai publiées dans l'*Encéphale*, où le lecteur pourra observer des exemples classiques de clonus organique dans les

Il ne m'est pas possible, dans ce court résumé, de refaire l'histoire et la critique de la longue question encore débattue concernant la nature intime de ce qu'on appelle les phénomènes tendineux. Les deux tendances qui s'étaient déterminées dès 1875, à la suite des théories opposées émises par Erb et par Westphal, divisent encore aujourd'hui les cliniciens et les physiologistes, de sorte que, pour les uns, ces phénomènes sont des réflexes vrais et propres avec la participation de la moelle épinière, tandis que, pour les autres, ils doivent être interprétés comme une conséquence de la réponse directe du muscle stimulé mécaniquement.

Des travaux récents de Sherrington, d'Axenfeld, de Scheven et de Klarfeld parlent en faveur de la théorie dite *réflexe*. L'argument fondamental de la durée de la période latente du phénomène du genou — laquelle, pour les anciens Auteurs, serait trop courte pour un réflexe vrai et propre, tandis qu'elle correspondrait au temps de réaction du muscle stimulé mécaniquement — est aujourd'hui détruit par les recherches expérimentales de Sherrington et de Scheven, qui ont démontré l'inconsistance de l'argument fondamental adopté par les partisans de la théorie myogène. Scheven a également établi que, d'après d'autres caractères, le bond de la jambe doit probablement être considéré comme étant de nature réflexe, et spécialement pour ce qui concerne le phénomène de l'addition des stimulations, l'absence de tout symptôme d'épuisement, la correspondance entre l'intensité des stimulations et l'ampleur du réflexe, l'influence excitante de stimulations répétées. Des faits analogues furent observés dans le passé par Boeri et Silvagni, toujours par rapport au phénomène du genou, que nous considérons comme tout à fait analogue à celui du pied, auquel Langendorff, dans le traité de Nagel, donne le nom de *réflexe Achillien clonique,* exprimant ainsi son opinion à cet égard.

Le travail d'Axenfeld sur le clonus du pied, chez des individus normaux, parle également en faveur de la théorie réflexe.

Je ne ferai que mentionner très brièvement, ici, mes recherches sur cette question, parce qu'elles se prêtent mal à un rapide résumé et à la comparaison nécessaire avec les recherches analogues

tracés 1 et 2 de la Pl. I, et dans le tracé 8 de la Pl. II; des exemples de clonus fruste sont représentés par les tracés 5, 6, 7, Pl. I. J'ai fait reproduire d'autres exemplaires des deux formes de clonus dans mon premier Mémoire sur cette question. — Levi E., *Das graphische Studium des Fussclonus und seine Bedeutung in der Klinik* (*Arbeiten aus dem neurologischem Institute an der Wiener Universität.* Festschrift für Prof. H. Obersteiner, Bd. XVI, p. 27-78, Wien, Deuticke, 1907).



des Auteurs cités plus haut; pour tout cela, je renvoie le lecteur au travail intégral (1). Dans deux cas cliniques, spécialement favorables à ce genre de recherches à cause de la persistance exceptionnelle du clonus du pied, j'ai essayé, en me servant de mon appareil d'enregistrement automatique, de rechercher les phénomènes éventuels d'épuisement ou de simple fatigue des réflexes tendineux en conditions pathologiques, les modifications du type oscillatoire avec la variation de l'intensité des stimulations mécaniques et sous l'influence de stimulus sensitifs et sensoriels et consécutivement aux diverses activités psychiques et somatiques des sujets; j'ai voulu rechercher également à quelles valeurs pouvait s'élever la quantité de travail exécuté dans le temps par les muscles de la jambe stimulés rythmiquement pendant une période très prolongée.

Dans les cas susdits, j'ai pu, en effet, obtenir l'enregistrement ininterrompu du clonus du pied pendant un temps très long et qui n'était limité que par la nécessité de ne pas abuser de la patience des individus en examen; durant des heures entières (3-5 heures), j'ai vu se développer sous mes yeux le phénomène clonique toujours caractérisé par une régularité et une eurythmie merveilleuses, sans que se manifestât le moindre signe apparent de fatigue de ce singulier mécanisme, dont l'origine, me semble-t-il, ne peut être que centrale.

Le travail total, exécuté par les muscles de la jambe dans ces cas de trépidation exceptionnellement persistante, peut atteindre des chiffres vraiment énormes, si les stimulations rythmiques sont d'une intensité proportionnelle aux pouvoirs contractiles des muscles qui président à la manifestation du phénomène; on a alors une phase vraie et propre de travail constant. Chez un hémiplégique, dont le pied oscillait avec une fréquence moyenne de 7 oscillations par seconde, le pied étant maintenu en flexion dorsale par un poids de 5 kilogrammes, on n'observait pas de phénomènes d'épuisement après un enregistrement ininterrompu de 3-4 heures, et la recherche électrique ne laissait rien voir d'anormal à la charge de l'excitabilité neuro-musculaire. Il faut donc admettre que, dans mes cas, malgré la très notable fréquence des stimulations rythmiques (la fréquence des stimulations employées par les différents auteurs dans l'étude du phénomène du genou ne

(1) Levi E., *Nouvelles recherches graphiques sur le phénomène de la trépidation du pied. Étude clinique et physiologique* (*L'Encéphale — Journal mensuel de Neurologie et de Psychiatrie*, septembre-novembre 1908).

dépasse jamais une stimulation par seconde), le court espace de temps qui s'écoulait entre une stimulation et l'autre était suffisant pour les processus de restauration nécessaires des organes centraux et des organes périphériques.

Il me semble difficile de pouvoir expliquer ces faits sans admettre, non seulement que les centres réflexes correspondants sont relativement inépuisables, mais encore qu'il se produit facilement une exaltation de la *réflectivité* à travers l'action excitante de stimulations répétées continuellement (addition des stimulations). Cette manière de répondre à l'addition de stimulations répétées est précisément caractéristique, suivant Langendorff et Scheven, de la substance nerveuse centrale.

Dans la longue série de mes expériences j'ai eu continuellement l'occasion d'observer l'effet excitant, sur la *réflectivité,* de la répétition de stimulations identiques, et, dans ce but, j'ai recouru aussi à la méthode des vibrations mécaniques imaginée par Stcherback; je ne puis cependant m'associer qu'en petite partie aux conclusions de cet auteur.

La parfaite constance du rythme oscillatoire et la limitation de sa fréquence (Horsley, Schaefer, Broca, Richet) parlent également, il me semble, en faveur de l'origine centrale de ce phénomène.

Je me trouve en presque complet accord avec les Auteurs cités, pour ce qui concerne les rapports entre l'ampleur du mouvement réflexe et l'intensité des stimulations; le pouvoir d'adaptation des impulsions d'origine centrale à l'intensité des stimulations provenant de la périphérie est à remarquer; avec la diminution et avec l'augmentation de celles-ci, la manifestation extérieure du phénomène se déprime ou s'accroît (dans de certaines limites).

Toute forme d'activité psychique et somatique, de la part du patient, et toute stimulation extérieure, soit sensitive, soit sensorielle, se reflètent sur le tracé du clonus, par des modifications du type oscillatoire, qui varie avec la diversité du tonus spinal.

Les graphiques du clonus du pied, dans les formes organiques, ne présentent aucun réflexe des oscillations automatiques du tonus spinal qui se manifesteraient par la phase ondulante du phénomène du genou chez les individus sains, suivant Salvagni. Cet auteur n'a jamais observé la phase ondulante chez les hémiplégiques, et cela correspond aux faits que j'ai constatés.

Le phénomène le plus intéressant que j'aie observé dans le cours de ces recherches, et qui n'est pas mentionné dans la littérature, soit physiologique, soit clinique, c'est la persistance de la trépidation du pied dans le sommeil normal, ou facilité par de

légers hypnotiques. La seule observation comparable à la mienne (et seulement en partie), est celle qui a été faite par Bowditch et Warren au cours de leurs recherches sur le phénomène du genou.

Après avoir observé une fois, tout à fait par hasard, la persistance du clonus du pied chez un hémiplégique, qui, pendant mes expériences, longues et ennuyeuses par elles-mêmes, s'était endormi, je dirigeai naturellement toute mon attention sur ce phénomène, et j'observai très souvent, chez différents individus, la continuation du phénomène clonique dans un état de sommeil bien déterminé.

Dans une première période, le type oscillatoire du clonus ne s'altère en rien; ce n'est que quand le sommeil devient très profond que les graphiques de la trépidation du pied changent d'aspect et peuvent prendre différents types, que j'ai fait reproduire photographiquement dans mon travail sur l'*Encéphale* (tracés 11 et 12, Planche II; tracés 14, 15, 16, 17, planche III).

Dans quelques cas, et toujours dans des conditions données, il m'a été donné d'observer — dans la phase terminale qui précède la cessation du clonus, par suite du relâchement musculaire général qui accompagne le sommeil profond — l'apparition d'un type oscillatoire nettement périodique, caractérisé par la succession régulière de groupements de vibrations dont l'ampleur était régulièrement croissante et décroissante (tracés 16, 17, planche III).

Cette phase périodique ne devenait évidente que quand, dans le sommeil, la respiration de mes patients devenait irrégulière et inégale; aux pauses respiratoires correspondait toujours un rapide accroissement de l'ampleur oscillatoire, tandis que les profondes inspirations étaient suivies d'une prompte dépression de celle-ci.

Après avoir observé ces faits, je pus, dans la veille, reproduire, chez les mêmes individus, ce type oscillatoire particulier de la trépidation du pied, en altérant artificiellement le rythme respiratoire de mes patients, c'est-à-dire en produisant tour à tour une plus ou moins grande artérialisation du sang, au moyen de l'administration d'oxygène, et, *vice versa*, en entravant mécaniquement la respiration; l'accroissement de l'excitabilité réflexe avec l'augmentation de la veinosité du sang correspond, jusqu'à un certain degré, à des données fondamentales de physiologie (tracés 18, 19, planche III). Non seulement le clonus provoqué dans la veille peut se continuer dans le sommeil pendant des périodes relativement longues (15-20 minutes), mais alors même qu'il a cessé spontanément, il peut être provoqué *ex novo* sans que le patient

se réveille; cela s'obtient plus facilement dans le sommeil rendu plus profond au moyen de petites doses d'hypnotiques ordinaires.

La persistance et la *provocabilité ex novo* du clonus dans le sommeil, la variabilité du type oscillatoire suivant la variation de la ventilation pulmonaire et, par conséquent, de l'oxygénation des centres, unies aux autres faits que j'ai observés — et que, plus haut, j'ai mentionnés en passant — et aux observations cliniques et expérimentales concordantes de Sherrington, d'Axenfeld, de Scheven, de Klarfeld, de Tarchanoff, etc., m'ont amené à conclure que le phénomène de la trépidation du pied doit être considéré aujourd'hui, suivant toute probabilité, comme étant d'origine vraiment réflexe.

Mes nouvelles recherches, que je ne mentionne ici que sous forme d'une courte notice préventive, n'ont fait que me confirmer davantage dans le jugement que je viens d'exprimer, et par lequel je terminais mon dernier Mémoire sur cette question.

Le phénomène du clonus du pied, qui n'existe jamais, en conditions normales, chez les individus à centres nerveux parfaitement intègres, peut, chez eux, se manifester durant l'anesthésie chirurgicale, obtenue soit avec l'éther, soit avec le chloroforme; ce fait si intéressant a été observé et étudié par Laureys, Lenoble, Lannois et Hugues Clément, dont les recherches ont été récemment résumées et complétées par le D[r] Mary Mercier, dans un mémoire que je discuterai plus largement lorsque j'aurai terminé les recherches que j'ai actuellement en cours sur cette question. Mercier a constaté l'apparition du clonus du pied, chez des individus qui ne le présentaient pas à l'état de veille, 88 fois sur 90 observations de narcose éthérée, et avec une proportion beaucoup moindre dans la narcose chloroformique.

Suivant Mercier, le clonus du pied se manifesterait, en général, 3 à 5 minutes après la disparition des réflexes oculaires et cutanés et peu après la période d'exagération normale des réflexes rotuliens, et précisément dans la phase du *maximum* d'hypotonie musculaire.

L'intensité et l'ampleur de la trépidation du pied varieraient, suivant Mercier, chez un même individu, à des temps divers de la narcose; mais les conclusions de l'A., sur ce point et sur d'autres, me semblent peu acceptables, parce qu'elles sont basées sur la recherche manuelle. En effet, dans son mémoire, l'A. ne publie qu'un unique tracé du clonus du pied durant l'anesthésie, tracé

qu'il a obtenu je ne sais de quelle manière, mais qui, par son irrégularité, par l'arythmie et par le type de groupement en décharges, donne plus l'impression d'un tremblement que d'un clonus. C'est en effet comme tel qu'il a été interprété par l'A., qui cependant le définit comme une modification d'un réflexe normal (réflexe à la traction).

L'analogie de ces recherches avec le fait — que j'ai été le premier à observer — de la persistance du clonus du pied dans le sommeil normal, chez des individus affectés de lésion des voies corticospinales, m'a naturellement engagé à rechercher quels caractères graphiques présente la trépidation du pied apparaissant dans la narcose chez des individus normaux. Ces recherches m'étaient rendues faciles par l'emploi de mon clonographe, qui me permet de pratiquer une analyse tout à fait objective et absolument illimitée.

Je dirai, avant tout, que j'ai observé l'apparition du clonus dans la narcose avec la même fréquence que Mercier; je l'ai vu apparaître très rarement dans la narcose chloroformique, et avec beaucoup plus de constance dans la narcose éthérée, non pas toutefois dans les proportions rapportées par Mercier. Mais je ne veux pas m'arrêter ici sur ce point et sur d'autres considérations de détail, sur lesquelles mes observations diffèrent de celles de cet auteur.

Je désire, au contraire, faire ressortir un fait que j'ai observé et qui me semble avoir une importance considérable relativement à mes conclusions précédentes et aux questions de caractère général qu'elles avaient pour objectif.

Dans tous les cas que j'ai étudiés jusqu'à présent (19) de clonus du pied durant l'anesthésie chloroformique ou éthérée, chez des individus à centres nerveux intègres, j'ai toujours observé avec une constance absolue, au moyen de l'analyse graphique, que le type du tracé prend, sans exception, la physionomie, que j'ai décrite comme classique, du clonus du pied, vrai ou organique; c'est-à-dire que, dans la narcose, chez des sujets normaux, il se manifeste une trépidation du pied qui reproduit, jusque dans ses moindres particularités, le tableau classique de celle qui se produit dans la veille, chez les individus affectés d'une lésion quelconque des voies pyramidales (voir, ci-contre, fig. 2, tracés 1, 3, 4).

Il me semble indéniable que cette constatation, que je crois tout à fait nouvelle, soit la meilleure confirmation des faits que j'ai observés avec la recherche clinique et de l'interprétation que j'ai cru devoir leur donner.

En effet, cette constatation confirme de point en point mes précédentes recherches.

J'avais affirmé que la phénoménologie classique de régularité

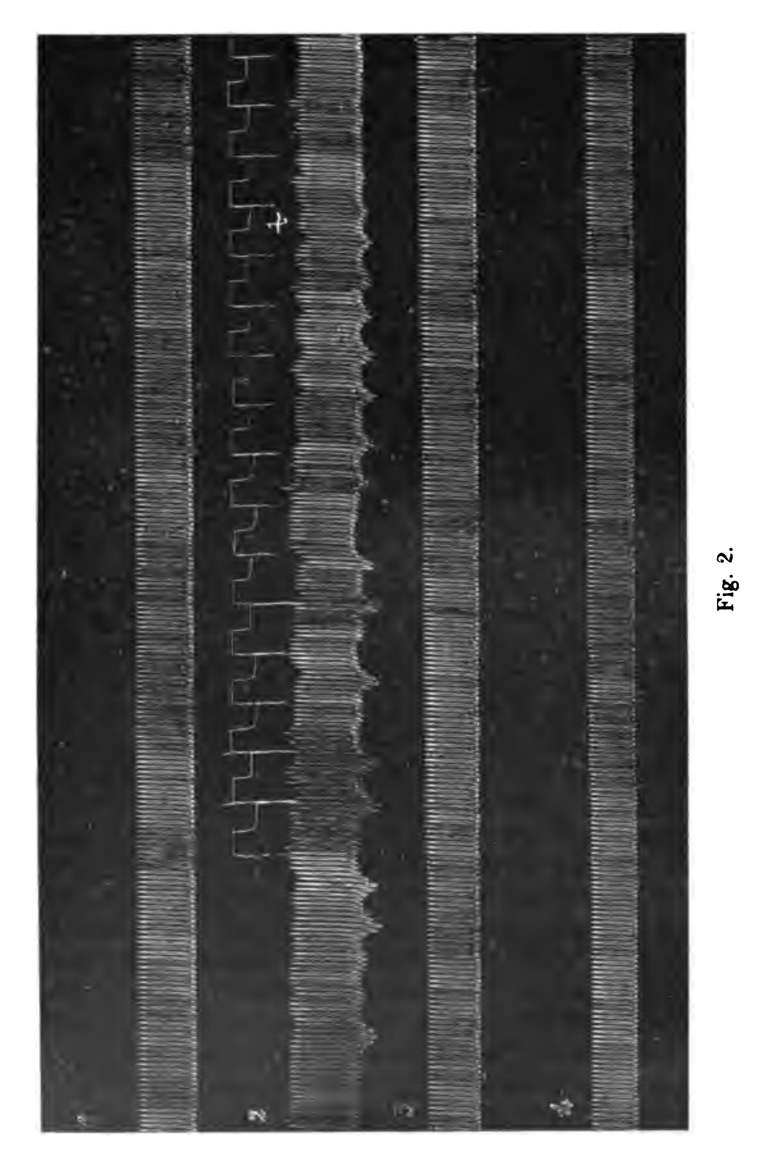


Fig. 2.

Fig. 2. — *Tracés 1-3-4*. — Fragments d'un unique tracé obtenu pendant l'anesthésie éthérée chez un individu normal, chez lequel le clonus du pied n'existait pas à l'état de veille.

Tracé 2. — Ce fragment fait partie du même enregistrement graphique

du clonus; il se distingue des autres, dans lesquels les oscillations sont parfaitement régulières, par le fait que la trépidation du pied est altérée dans sa régularité, probablement à la suite d'une irrégularité de la fonction respiratoire, provoquée par des accès de vomissement. Ces accès ayant cessé, la trépidation reprend sa régularité normale, comme on le voit par les tracés suivants, 3 et 4. L'enregistrement total dura 46 minutes, se manifestant toujours avec les caractères de régularité et d'eurythmie décrits plus haut.

et d'eurythmie graphique du clonus du pied ne pouvait se rencontrer que dans les cas où la transmission normale des impulsations à travers les voies cortico-spinales était empêchée; et voici que mes tracés dans l'anesthésie me reproduisent ces phénomènes d'une manière tout à fait identique dans la période de la narcose profonde, c'est-à-dire lorsqu'on reproduit artificiellement des conditions analogues à celles que des processus pathologiques déterminés sont capables d'établir.

J'avais affirmé que le clonus du pied qui se manifestait chez mes patients pouvait se continuer dans le sommeil avec une régularité parfaite, s'il ne se produisait pas des altérations du rythme respiratoire, tandis que le type oscillatoire du clonus devenait périodique quand la fonction respiratoire s'altérait dans son rythme; or, mes observations actuelles confirment aussi ce point, car, dans les tracés nombreux et prolongés que j'ai obtenus, je n'ai jamais observé d'altérations du rythme que dans les moments où la respiration des individus narcotisés devenait irrégulière, par exemple à la suite d'efforts de vomissement (tracé 2, fig. 2).

D'après toute une série de faits, je m'étais déclaré contraire à la théorie de Westphal, pour lequel le clonus du pied ne devrait pas être considéré comme un phénomène de nature réflexe, mais comme une réponse directe du muscle à des stimulations mécaniques rythmiques, et j'avais affirmé que la doctrine de Gowers, qui dérivait de la précédente (théorie du tonus ou théorie myotatique), était insoutenable; or, mes observations sur la persistance du clonus dans le sommeil chez des individus dont les voies pyramidales sont lésées, et surtout mes recherches graphiques actuelles sur la trépidation du pied durant la narcose, portent peut-être le dernier coup à la théorie qui attribue le phénomène dont nous nous occupons à l'état tonique du muscle, tandis que j'en ai démontré la manifestation, avec des caractères graphiques classiques, précisément lorsque, dans le sommeil normal, et à plus forte raison dans la narcose profonde, on a le relâchement musculaire le plus absolu.

La trépidation du pied, apparaissant durant l'anesthésie, obéit, en outre, aux lois mêmes que j'ai établies pour le clonus apparaissant en conditions pathologiques: c'est-à-dire que sa fréquence est constante (7 oscillations par seconde, en moyenne); la fréquence est indépendante de l'ampleur oscillatoire; celle-ci varie jusqu'à une certaine limite avec l'intensité des stimulations; une stimulation maximale est toujours nécessaire pour provoquer le phénomène, qui s'atténue et disparaît à mesure que, avec le réveil, la moelle et les centres inférieurs en général perdent leur indépendance temporaire de l'influence cérébrale. Les données graphiques, que j'ai observées d'une manière absolument constante, sont en contradiction complète avec les données graphiques manuelles de Mercier; je ne suis d'accord que sur un point avec cet auteur, c'est lorsqu'il observe que le phénomène de la trépidation du pied ne peut être interprétée comme une simple exagération des phénomènes tendineux ordinaires, mais qu'il est en quelque sorte indépendant de ceux-ci, parce que, en effet, il se manifeste parfois, comme je l'ai moi-même observé, quand le réflexe rotulien est atténué ou fait même complètement défaut.

D'autres données que j'ai observées dans mes précédents travaux ont trouvé une confirmation nouvelle et plus large dans mes recherches actuelles; c'est ainsi que j'ai observé encore que, durant le développement de la trépidation du pied dans la narcose, le type oscillatoire subit nettement l'influence de stimulations intenses, soit sensitives, soit sensorielles; dans des cas particulièrement favorables, où le clonus persista longtemps après l'acte opératoire, j'observai que, tandis que le patient était encore si profondément endormi qu'il ne réagissait en aucune manière, même aux stimulus les plus forts, quand la pupille était encore contractée et myotique, lorsque tous les réflexes cutanés faisaient encore défaut et que le réflexe rotulien était peu évident, tout stimulus cutané intense (piqûre, pincement), tout fort stimulus lumineux ou acoustique se traduisait dans le tracé par un rapide accroissement de l'ampleur oscillatoire.

Ces faits étaient spécialement évidents quand l'ampleur oscillatoire tendait à décroître; il suffisait, au moment qui précédait immédiatement la cessation spontanée du clonus, d'exercer une stimulation quelconque pour voir aussitôt l'ampleur oscillatoire remonter à un degré notablement supérieur à celui de la phase d'état précédent et se maintenir ainsi pendant plusieurs minutes après la cessation de la stimulation.

J'ai pu observer le même fait avec un autre artifice, que voici:

lorsque j'observais que la trépidation enregistrée, par exemple au pied droit, allait lentement en diminuant d'ampleur, il me suffisait, pour la faire revenir à l'extension primitive (et au delà) de provoquer en même temps, pendant un seul instant, la trépidation dans le pied opposé.



Fig. 3. — *Tracé 5.* — Ce tracé représente la phase d'épuisement spontané du clonus dans une période avancée de l'anesthésie précédant le réveil. Au moment où les oscillations, désormais très petites et plus rares, étaient sur le point de cesser, le pied opposé fut mis en vibration. Comme on le voit par le tracé, la provocation du clonus de l'autre côté (qui n'avait duré qu'un seul instant) est cause d'une rapide accentuation de l'excitabilité centrale, laquelle se manifeste par une prompte amplification des oscillations du pied, qui reprennent également la fréquence propre de la phase d'état.

On obtient le même phénomène en remplaçant cette forme de stimulation par d'autres, soit sensitives, soit sensorielles, qui ne réveillent pas le malade, mais qui sont suffisantes pour relever le tonus central, et qui manifestent leur action par un rapide accroissement de l'ampleur oscillatoire, lequel persiste quelques instants après que la stimulation a cessé.

En somme, toute stimulation, quelle qu'en soit la nature, provoquée artificiellement, s'additionnant avec celles qui sont portées rythmiquement aux centres par la succession des oscillations cloniques du pied, a pour effet de relever le tonus spinal et, par conséquent, d'augmenter l'excitabilité réflexe, qui se manifeste surtout par une augmentation de l'ampleur de chacune des oscillations. Celles-ci augmentent aussi légèrement de fréquence, c'est-à-dire qu'elles reviennent à la fréquence qui est propre de la phase d'état, tandis que, dans la période qui précède immédiatement l'épuisement spontané de la trépidation, la fréquence oscillatoire diminue d'environ une vibration par seconde.

Contribution à l'étude des synthèses dans l'organisme animal (1).

RECHERCHES du Prof. **R. LUZZATTO**.

(Institut pharmacologique de l'Université de Camerino).

(RÉSUMÉ DE L'AUTEUR)

En étudiant comparativement le mode de se comporter, dans l'organisme animal, de l'huile de santal et du santyl (qui en est l'éther salicylique), j'ai pu observer, chez l'homme et chez le chien, quelques faits intéressants et quelques différences, qui se rapportent à l'élimination de ces substances par les urines.

Il ne me semble donc pas inutile d'exposer brièvement les résultats de mes recherches. Elles ne sont certainement pas complètes, pour des raisons inhérentes à ces substances, si peu connues au point de vue de leur constitution chimique, mais elles représentent en tout cas le fruit d'un long travail.

Je rapporte quelques-unes des nombreuses expériences que j'ai faites à ce sujet.

A un chien mâle du poids de Kg. 6, très sain, dont les urines examinées à de nombreuses reprises, montrent qu'elles ne contiennent rien d'anormal, on administre avec les aliments gr. 2 d'huile de santal dans 4 capsules gélatineuses. L'animal ne présente aucun trouble. Dans les 24 heures successives, il émet cmc. 250 d'urine, légèrement acide (poids spécifique 1035). Elle ne contient pas d'albumine, mais elle réduit déjà directement les réactifs de Fehling et de Niländer. Si l'on ajoute de l'HCl, l'urine présente un trouble intense, soluble par adjonction d'éther, et, chauffée, elle exhale une odeur pénétrante qui rappelle beaucoup celle de l'huile de santal. Le pouvoir réduisant, avec le traitement par des acides minéraux à chaud, n'augmente pas

(1) *Bollett. della Società Eustachiana*, ann. VI, 1908, n. 1-2, Camerino.

d'une manière sensible. Toutes les expériences faites dans le but d'établir si le pouvoir réduisant serait dû à la présence de la glycose, sont négatives, tandis que les réactions avec l'orcine, avec le papier à l'acétate d'aniline, caractéristiques pour les pentoses et pour l'acide glycuronique, sont positives. Toutefois, il n'est pas douteux que c'est à ce dernier produit qu'est dû le pouvoir réduisant.

En effet, l'urine était laevogyre et devenait dextrogyre après inversion avec des acides, et, en outre, en la traitant par de l'acétate de p. bromophénylhydrazine, et, en suivant scrupuleusement les conseils de Neuberg (1), j'obtins un composé qui, purifié au moyen de la pyridine, présentait un point de fusion de 235° (p. f. de la p. bromophénylhydrazine glycuronique 236°), et, dissous en pyridine et en alcool, suivant les proportions données par Neuberg, présentait une très forte rotation à gauche du plan de la lumière polarisée (j'obtins — 7,10′ au lieu de — 7,25′).

Un fait digne de remarque, dans cette expérience, c'est que l'urine réduisait déjà directement, c'est-à-dire sans qu'il fût besoin de séparer, au moyen du traitement avec des acides à chaud, l'acide glycuronique copulé.

Karo (2) parle des propriétés fortement réduisantes de l'urine après l'usage d'huile de santal, mais il ne dit pas si ces propriétés étaient déjà présentes naturellement, ou si elles apparaissaient seulement après l'action des acides minéraux.

On sait que presque tous les acides glycuroniques copulés ne sont pas doués de pouvoir réduisant à cause de leur nature glycosidique.

Quelques-uns seulement font exception, et, parmi ceux-ci, je rappelle l'acide trichloroéthylglycuronique, qui apparaît dans les urines après l'administration du chloral.

Dans ce cas, suivant Fränkel, il ne se produirait probablement pas de lien glycosidique entre l'alcool trichloroéthylique et l'acide glycuronique, et, très probablement, on devrait en dire autant pour ce qui se rapporte à l'huile de santal.

J'ai essayé d'isoler soit l'acide glycuronique copulé, soit le corps aromatique qui aurait du être uni à l'acide glycuronique, mais, à dire vrai, avec peu de succès. Pour travailler sur une cer-

(1) Voir, à ce sujet, S. Fränkel, *Descriptive Biochemie mit besonderer Berücksichtigung der chemischen Arbeitsmethoden*, S. 65 (I. Bergmann, 1907).

(2) W. Karo, *Das Verhalten des Harns nach Gebrauch von Sandelöl* (*Arch. für Experiment. Pathol. u. Pharmak.*, Bd. XLVI, 1901).

taine quantité de matériel, j'ai commencé à administrer au chien, à jours alternés, gr. 2 d'huile de santal. Cependant, au bout de deux jours, je dus suspendre, l'animal présentant des symptômes marqués d'intolérance gastro-entérique, consistant en anorexie, vomissement, diarrhée légèrement sanguinolente, cris durant la défécation, etc. C'est pourquoi j'ai dû employer des doses plus petites (gr. 0,50-1,00) et prolonger l'expérience durant un plus grand nombre de jours.

Pensant, soit d'après les résultats des recherches de Karo (1), soit d'après l'odeur intense d'huile de santal qui s'exhalait de l'urine chauffée en présence d'acides, que l'acide glycuronique se conjuguait avec un alcool terpénique ou sesquiterpénique ayant beaucoup d'affinités avec l'huile de santal, je tentai d'abord d'extraire directement ce produit de l'urine acidifiée, et j'employai dans ce but les dissolvants les plus divers (éther, chloroforme, alcool, benzol, acétone, éther de pétrole, pyridine). Ces dissolvants, mais surtout l'éther et l'acétone, extrayaient une substance qui, après l'évaporation du dissolvant, rappelait beaucoup, par son odeur, l'huile de santal, mais qui se trouvait en quantité si petite, même en travaillant sur quelques litres d'urine, et si impure, à cause des substances résinoïdes, qu'il était absolument impossible d'en faire une analyse ou toute autre recherche dans le but de l'identifier avec certitude. Et j'ai également obtenu des résultats négatifs en tentant l'isolement de la substance au moyen d'un courant de vapeur d'eau. Le liquide distillé avait une odeur qui rappelait celle de l'huile de santal, mais on n'apercevait à la surface du liquide, ni gouttelettes huileuses, ni aucun autre produit isolable.

J'ai essayé aussi d'isoler les acides glycuroniques conjugués au moyen de la méthode classique de l'acétate de plomb, méthode avec laquelle, assez récemment, Bonanni (2) isola les acides bornéol et mentholglycuronique, et j'ai suivi fidèlement le procédé indiqué par cet auteur; mais, après purification du produit, j'eus un rendement si faible de matériel que je dus renoncer à une analyse élémentaire.

Je pensai alors à obtenir le sel de baryum de cet acide accouplé. Sans vouloir certainement donner une importance absolue aux résultats obtenus, à cause de la faible quantité de matériel et de

(1) Loc. cit.

(2) A. Bonanni, *Ueber die Borneol-und Mentholglykuronsäure* (*Hofmeister's Beiträge z. Chem. Physiol. u. Pathol.*, Bd. I, H. 7-8, 1901).

la grandeur de la molécule, comparativement au contenu en Ba, je rapporte en tout cas les chiffres obtenus, lesquels sont un peu élevés pour ce qui se rapporte au contenu en Ba, de sorte qu'il y a lieu de penser, soit à des erreurs faciles à se produire, quand on emploie une faible quantité de matériel, soit à la présence d'un acide glycuronique accouplé plutôt avec de l'alcool terpénique qu'avec de l'alcool sesquiterpénique.

En effet, gr. 0,10 de sel de baryum donnèrent

$$\text{gr. } 0{,}0306 \; BaSo_4 = \text{gr. } 0{,}018 \; Ba.$$

Ba calculé d'après la formule de l'acide santalolglycuronique

$$(C_{15} H_{23} OC_6 H_8 O_6)^2 \; Ba = \text{gr. } 0{,}013.$$

Ba calculé d'après la formule d'un acide terpinolglycuronique

$$(C_{10} H_{15} OC_6 H_8 O_6)^2 \; Ba = \text{gr. } 0{,}0209.$$

Je rappelle que, selon Vieth (1), un des anneaux du noyau naphtalinique de l'huile de santal serait décomposé dans l'organisme.

Mes recherches tendraient donc à confirmer cette hypothèse.

Dans l'expérience décrite et dans d'autres semblables, je fis aussi des recherches pour voir si une partie des produits aromatiques dérivant de l'huile de santal s'accouplait, non seulement avec l'acide glycuronique, mais encore avec l'acide sulfurique.

En conséquence, toutes les autres conditions expérimentales étant maintenues égales, j'étudiai l'élimination des éthers sulfuriques durant l'administration de l'huile de santal.

Par brièveté je ne rapporte pas les résultats obtenus; mais ils démontrent que l'augmentation des éthers sulfuriques était absolument négligeable (gr. 0,01 environ); de manière qu'on ne pouvait certainement pas exclure qu'une très petite partie des alcools terpéniques ou sesquiterpéniques s'unît aussi à cet acide, mais qu'on ne devait pas non plus admettre que l'acide sulfurique prît une part importante dans la synthèse susdite.

J'obtins des résultats très semblables en administrant l'huile de santal à l'homme.

Dans ce cas, naturellement, les petites doses données dans un but thérapeutique ne permirent pas d'essayer d'isoler la substance; mais je pus voir clairement que l'urine humaine, elle aussi, après l'administration de ce produit, présentait d'une manière marquée

---

(1) H. Vieth, *Ueber die Wirkungsweise der Balsamika (Medizinische Klinik*, 1905, n. 50).

les réactions de l'acide glycuronique; c'est pourquoi il est très vraisemblable que, à cet acide, fussent accouplés, pour la plus grande partie, les produits de transformation de l'huile.

Recherches avec le santyl.

Le santyl n'est pas autre chose que l'éther salicylique de l'huile de santal, et il correspond à la formule brute

$$C_6H_4OHCOC_{15}H_{23}O.$$

Il contient donc 60 °/₀ d'huile de santal et 40 °/₀ d'acide salicylique. Il se présente sous forme d'un liquide huileux, clair, insipide et presque inodore. L'acide salicylique n'est démontrable qu'après scission de l'éther. Cette scission ne s'accomplit pas, ou seulement à un degré minime, par l'action des acides minéraux même en forte concentration et à chaud, tandis qu'elle a lieu rapidement par l'action des alcalis.

D'après ce que j'ai dit, on voit donc que, très probablement, le santyl se dédouble, au moins en partie, dans l'intestin par l'action soit du suc entérique alcalin, soit du suc pancréatique, sans exclure cependant que la scission ne puisse avoir lieu aussi en partie (comme il arrive pour d'autres éthers, par ex. le salol) dans d'autres organes, spécialement si les doses de santyl employées sont assez élevées. La scission dans l'intestin doit se produire en tout cas avec une certaine lenteur; autrement on ne s'expliquerait pas l'énorme tolérance que les individus et les animaux présentent pour cette substance, comparativement à l'huile de santal. A des chiens, qui souffrent d'une notable intolérance gastroentérique, après l'administration de gr. 3-4, au *maximum*, d'huile de santal, j'ai pu donner gr. 30-40 de santyl, en une seule fois, sans qu'il se manifestât le moindre trouble, sans que l'appétit fût troublé en rien. Or, tout en sachant que la préparation contient 40 °/₀ d'acide salicylique, on voit que la dose administrée correspondait à beaucoup plus que 3-4 gr. d'huile de santal.

Chez les hommes aussi, pour lesquels, naturellement, on employa des doses thérapeutiques, le médicament fut très bien toléré, et il manifesta d'excellentes actions curatives dans les formes de gonorrhée.

Dans ces cas j'ai voulu, autant qu'il était possible avec les petites doses administrées, étudier si le santyl se comportait comme l'huile de santal. A côté de l'élimination de l'acide salicylique, j'ai observé que l'urine contenait un composé accouplé, parce que, en

la chauffant avec des acides minéraux, on avait une odeur intense qui rappelait celle de l'huile de santal. Je ne pus, au contraire, établir la présence d'acides résinoïdes.

Dans ces cas, il s'agissait probablement de l'union d'un produit de dérivation de l'huile de santal avec l'acide glycuronique, mais seulement en petite partie, attendu que l'urine était à peine sensiblement laevogyre, et, après traitement par des acides à chaud, très faiblement dextrogyre. Les essais avec l'orcine, la phloroglycine, etc., furent positifs, mais très faibles.

Chez le chien, au contraire, le mode de se comporter du santyl fut plus intéressant. Toutefois je ne saurais exclure que, chez l'homme également, il eût pu se produire, au moins en partie, des faits semblables à ceux que j'exposerai, si les doses avaient été, comme pour les chiens, très supérieures aux doses thérapeutiques.

Je dis cela parce que la réaction de l'acide glycuronique, après l'administration de santyl, était beaucoup plus faible qu'après l'administration de doses équivalentes d'huile de santal; il est donc possible que cette dernière, ou plutôt ses produits de dérivation, fussent en partie unis à d'autres substances. Cela cependant, je le répète, était beaucoup plus évident chez les chiens.

Pour plus de clarté, je rapporte quelques-unes des nombreuses expériences exécutées:

A un chien du poids de Kg. 10, on administre, en même temps que les aliments, gr. 30 de santyl (équivalant à gr. 18 d'huile de santal). On met l'animal dans une cage et on commence à recueillir l'urine. Le jour suivant, celle-ci présente déjà directement — c'est-à-dire sans qu'il soit besoin d'acidifier l'urine et d'extraire l'acide salicylique avec de l'éther — une forte réaction d'acide salicylique. Par adjonction d'acides minéraux, on n'observe pas la précipitation d'acides résinoïdes, comme nous l'avons vue, au contraire, se produire pour l'huile de santal.

L'urine ne réduit pas directement; ce n'est qu'après traitement par des acides à chaud qu'elle présente des traces douteuses de réduction. Le pouvoir rotatoire à gauche est également très faible. Les réactions basées sur le développement du furfurol et tendant à démontrer la présence de l'acide glycuronique sont extraordinairement faibles; de même aussi, en traitant l'urine recueillie pendant plusieurs jours, et après une nouvelle administration de santyl, par la p. bromophénylhydrazine, suivant la méthode de Neuberg, on obtient le composé p. bromophénylhydrazinglycuronique en quantités très faibles, au point qu'elles se réduisent, après le traitement pour la purification,

à des traces insuffisantes, même pour une analyse polarimétrique, tandis qu'en administrant des quantités beaucoup moindres d'huile de santal, on avait pu obtenir le produit en certaine quantité, comme nous l'avons déjà vu.

Tous ces faits tendaient à faire admettre que l'acide glycuronique, après administration du santyl aux chiens, devait se trouver dans l'urine véritablement en quantité minime.

Il faut observer encore que les produits aromatiques dérivant de la substance introduite devaient se trouver, sans aucun doute, à l'état conjugué, car l'odeur intense qui rappelait beaucoup celle de l'huile de santal, apparaissait seulement après qu'on avait chauffé en présence d'acides minéraux.

Malheureusement les expériences pour l'extraction de cette substance, soit avec le courant de vapeur acqueuse, soit au moyen de divers dissolvants, furent complètement négatives, comme elles l'avaient été lorsqu'on étudiait le mode de se comporter de l'huile de santal.

Restait alors à étudier l'autre terme de l'accouplement qui, dans ce cas, n'était donné qu'à un degré minime par l'acide glycuronique.

Les substances qui prennent plus communément part aux processus synthétiques de notre organisme et qui ont, si l'on peut ainsi s'exprimer, le but de diminuer la toxicité des autres produits en formant des composés beaucoup moins toxiques, sont presque toujours de nature acide et sont représentés, en général, par l'acide glycuronique, par l'acide sulfurique et par l'acide aminoacétique.

Le premier de ces corps étant exclu, il restait à voir, si, à la suite de l'introduction du santyl dans l'organisme, l'élimination de l'un ou de l'autre des acides cités se modifiait, *caeteris paribus*. C'est pourquoi, après avoir habitué un chien à une diète constante de pain et de lait — laquelle, pour des recherches sur l'échange, spécialement si elles ne sont pas longues, présente tant d'avantages (1) — je commençai à étudier l'élimination de l'acide sulfurique total et de l'acide sulfurique conjugué.

D'après les chiffres, que, par brièveté, je ne rapporte pas ici, on voit réellement que l'acide sulfurique total est augmenté, et que l'augmentation est plutôt à charge de l'acide conjugué que de l'acide préformé, de sorte que le rapport $\frac{H_2SO_4 \text{ con.}}{H_2SO_4 \text{ préf.}}$ tend à aug-

(1) Voir, à ce sujet, CORONEDI et LUZZATTO, *Bilancio nutritivo nella alimentazione con grassi alogenati* (*Arch. di Farm. e Terap.*, vol. XII, fasc. 5, 1906).

menter. Cette augmentation n'est pas négligeable (gr. 0,04 environ) et ne peut certainement pas nous faire exclure qu'une partie des produits aromatiques dérivant du santal se soit unie à l'acide sulfurique; toutefois elle n'est certainement pas assez importante pour qu'on admette que les produits aromatiques dérivant de gr. 30 de santyl se soient unis à l'acide sulfurique seulement. Il faut observer encore que les quantités d'indol, de scatol, etc. éliminées dans ces conditions ne se montrent certainement pas considérablement diminuées, de manière que l'on ne puisse croire que les produits aromatiques dérivant du santyl fussent unis à l'acide sulfurique seulement ou pour la plus grande partie.

Restait alors à étudier aussi l'élimination de la glycocolle. La recherche dans ce sens offrait de notables difficultés, car le santyl étant un éther salicylique, et l'acide salicylique étant, comme on le sait, éliminé en grande partie comme acide salicylurique, la simple démonstration de la glycocolle dans l'urine n'avait aucune valeur. J'ai donc essayé d'exécuter des déterminations quantitatives, et, dans ce but, il me parut opportun de pratiquer la méthode de Fischer (1) pour l'isolement de la glycocolle d'avec d'autres aminoacides, méthode, qui, comme on le sait, est basée sur la formation du chlorhydrate d'éther éthylique de la glycocolle ($NH_2CH_2COOC_2H_5HCl$).

Le poids du chlorhydrate d'éther éthylique de la glycocolle obtenu fut de gr. 3,478. La substance fondait à 143°. Nous savons que le chlorhydrate d'éther éthylique de la glycocolle fond, s'il est pur, à 144°, et par conséquent le p. f. correspondait assez bien, la différence pouvant dépendre de petites impuretés.

Une détermination d'azote, exécutée avec la méthode de Kjeldahl, démontra également qu'il s'agissait réellement de cette préparation. En effet, gr. 0,943 de substances donnèrent:

N calculé pour $NH_2CH_2COOC_2H_5$-HCl	*N trouvé*
gr. 0,094	0,10.

La quantité de glycocolle obtenue (correspondant à un peu plus de 50 % du chlorhydrate d'éther éthylique de la glycocolle) est, à dire vrai, très petite; mais, en même temps, la nature de ces recherches est telle, que nous ne saurions affirmer si, réellement, une partie de cette substance n'était pas accouplée à un dérivatif aromatique de l'huile de santal.

(1) Cf., à ce sujet, S. Fränkel, loc. cit., p. 336.

Nous pouvons ne pas tenir compte des très petites quantités d'acide aminoacétique qui, normalement, se trouvent dans l'urine d'un chien, mais nous ne savons pas, au contraire, en quelle mesure l'acide salicylique dérivant de la scission du santyl s'est accouplé à la glycocolle pour être éliminé comme acide salicylurique, et en quelle mesure il s'est éliminé au contraire à l'état de simple salicylate de sodium ou de potassium. En général, on trouve écrit que la plus grande partie de l'acide salicylique s'élimine comme acide salicylurique. Pour ma part, dans cette expérience, j'aurais trouvé que la glycocolle était présente en quantités très inférieures à celles qui sont nécessaires pour se combiner à l'acide salicylique introduit comme santyl. Et dans d'autres expériences préliminaires, que, par brièveté, je ne rapporte pas ici, et dans lesquelles on administra aux chiens gr. 3-4 de salicylate sodique, je trouvai que la glycocolle, déterminée suivant la méthode indiquée plus haut — c'est-à-dire en suivant exactement les préceptes de Fischer, qui affirme que la plus grande partie de cet acide est isolée de cette manière des produits de scission hydrolytique des albuminoïdes — je trouvai toujours, dis-je, que la quantité de glycocolle était très inférieure à celle qui aurait été nécessaire pour transformer tout l'acide salicylique en acide salicylurique, et que cette quantité variait d'un animal à l'autre.

C'est pourquoi, je le répète, le fait de n'avoir pu isoler que g. 3,478 de chlorhydrate d'éther éthylique de la glycocolle ne prouve pas qu'une partie de cet aminoacide ne pût être accouplée aussi à des produits dérivant de l'huile de santal contenu dans le santyl.

Et cette hypothèse est en partie justifiée par deux faits, à savoir:

1° d'avoir trouvé que, après l'administration de doses même fortes de santyl, l'acide glycuronique apparaissait dans l'urine en traces minimes, traces qui ne pouvaient être suffisantes pour un complet accouplement du produit administré;

2° d'avoir trouvé une augmentation peu considérable dans l'élimination des éthers sulfuriques, de manière que l'on ne pouvait penser que quelques centigrammes de plus d'acide sulfurique fussent suffisants pour saturer une si grande quantité de produits aromatiques introduits.

C'est pourquoi l'acide glycuronique étant exclu, ou, à peu près, ayant trouvé insuffisant l'acide sulfurique, et ayant constaté aussi que les produits aromatiques n'avaient certainement pas subi une complète oxydation dans l'organisme — parce que: 1) après scission avec HCl, on avait une odeur qui rappelait celle de l'huile de santal; 2) parce que les effets thérapeutiques que le santyl exerce

le long des voies urinaires, c'est-à-dire quand il est éliminé, sont très marqués — les faits, je le répète, étant constatés, il ne reste rien autre chose à penser, si ce n'est qu'une partie des terpènes ou sesquiterpènes dérivant du santal, après avoir été plus ou moins oxydés et hydratés, s'unissent aussi avec la glycocolle.

Mais nous pouvons nous demander alors pourquoi, lorsque nous introduisons l'huile de santal, comme tel, c'est-à-dire non éthérifié avec l'acide salicylique, son mode de se comporter est différent: pourquoi, dans ce cas, l'accouplement a lieu, au moins pour la plus grande partie, avec l'acide glycuronique.

La réponse n'est certainement pas facile, et je ne prétends pas la donner, mais je me borne seulement à faire quelques considérations à ce propos. Je rappelle le fameux principe de Nencki, connu sous le nom de principe du salol. Administrer un éther composé est bien différent d'administrer isolément l'alcool ou le phénol et l'acide qui cependant le constituent. Dans le premier cas, les actions toxiques font défaut, ou sont très diminuées, parce que la scission des composés est lente; l'absorption, aussi bien de l'alcool (en général) que de l'acide, est graduelle et les actions oxydatives, réductrices, synthétiques, etc. qui ont lieu dans les tissus peuvent être bien différentes, suivant qu'une substance se trouve en petite ou en forte concentration, dans le sang ou dans les tissus, de même que, dans ces cas, l'action pharmacologique, c'est-à-dire la réaction physiologique des tissus est différente quantitativement et souvent aussi qualitativement.

En chimie physiologique, nous avons du reste de nombreux exemples qui démontrent que de petits changements dans la nature chimique d'une substance, ou l'éthérification de celle-ci, peuvent faire changer complètement son mode de se comporter dans l'organisme. Je rappelle à ce sujet des faits très intéressants.

La pyridine n'est pas oxydée dans l'organisme, mais elle est méthylisée, et elle forme une combinaison d'ammonium (hydroxyde de méthylpyridilammonium $HOCH_3 NC_5 H_5$). La α picoline ou méthylpyridine subit au contraire une forte oxydation en correspondance du radical méthylique, par suite de laquelle elle se transforme en acide pyridincarbonique, qui, accouplé à la glycocolle, s'élimine comme acide pyridinurique (1).

Les oxyacides aromatiques ne font pas augmenter l'élimination des éthers sulfuriques, mais ils s'éliminent accouplés à la glycocolle,

---

(1) Voir, à ce sujet, HAMMARSTEN, *Lehrbuch der Physiologischen Chemie*, 1904.

ou comme sels (de potassium, de sodium). Or, si on les éthérifie, ou si, dans le reste acide, on introduit un groupe amidique, ils s'accouplent alors aussi à l'acide sulfurique (1); nous ne pouvons donc pas même exclure que l'augmentation des éthers sulfuriques, après l'administration de santyl, comme nous l'avons déjà vu, soit en partie due aussi à l'accouplement avec l'acide salicylique introduit sous forme d'éther, ni que l'huile de santal, éthérifiée elle aussi, ne puisse pas modifier son mode de se comporter dans l'organisme, de manière à s'unir plus facilement aux acides sulfurique ou amido-acétique qu'à l'acide glycuronique.

Quand nous trouvons que l'huile de santal, introduit comme tel, s'accouple, au moins pour la plus grande partie, à l'acide glycuronique, nous pouvons regarder comme certain que le produit qui en dérive, après son passage à travers l'organisme, doit contenir au moins un groupe alcoolique, dans le sens le plus large du mot, c'est-à-dire non seulement primaire, mais même, beaucoup plus souvent, secondaire ou tertiaire, c'est-à-dire phénolique. Et quelques substances, comme le chloral, d'autres aldéhydes, kétones, etc., peuvent, comme on le sait, être éliminées accouplées à l'acide glycuronique, mais, après avoir été réduites dans l'organisme en alcools primaires ou secondaires (2). Pour ce qui se rapporte à l'huile de santal, il y a donc tout lieu de croire qu'elle est éliminée comme alcool terpénique accouplé à l'acide glycuronique.

Quand une substance s'accouple à l'acide sulfurique, nous devons croire qu'il s'agit d'un corps à fonction phénolique, ou ayant beaucoup d'affinité avec le phénol, comme il ressort de nombreux exemples (indol-scatol-morphine-pyrrol) (3).

Comme je l'ai fait remarquer dans un autre travail (4), nous ne savons pas pourquoi ces corps phénoliques s'unissent, en partie à l'acide sulfurique, en partie à l'acide glycuronique. Enfin, quand un corps est éliminé uni à la glycocolle, nous devons croire qu'il contient un groupe carboxylique.

---

(1) S. Fränkel, *Die Arzneimittel-Sinthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung*, Berlin, 1901.

(2) Voir, à ce sujet, Hildebrandt, *Ueber Synthesen im Tierkörper* (II Mitteilung) (*Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm.*, XLIV, 110, 1900).

Neubauer, *Ueber Glycuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe* (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, XLVI, 133, 1901).

(3) Pighini, *Sul comportamento del pirrolo introdotto nell'organismo animale* (*Arch. di Fisiol.*, vol. III, fasc. 1, 1905).

(4) R. Luzzatto, *L'eliminazione dell'acido solforico totale e coniugato sotto l'azione del fermento d'uva* (*Arch. di Farm. e Terap.*, 1907).

Il est bien vrai que la glycocolle a une fonction non seulement basique, mais encore acide, toutefois, dans les synthèses qui ont lieu dans l'organisme animal, le groupe amidique y prend toujours part.

Et quelques substances, qui, bien qu'étant de nature aldéhydique et alcoolique (p. ex. furfurol, alcools primaires), sont éliminées accouplées à la glycocolle, sont d'abord oxydées jusqu'aux acides correspondants; et ainsi le furfurol est éliminé comme acide pyromucurique, etc.

Étant donnés ces faits, et considérant encore que quelques auteurs admettent (1) que, comme je l'ai déjà dit, l'huile de santal subit dans l'organisme une oxydation partielle, jusqu'à avoir la rupture d'un anneau du noyau naphtalinique et la formation d'un acide terpénolcarbonique, il n'est certainement pas absurde de penser que, quand l'huile de santal est administrée sous forme de santyl, sa lente scission et sa graduelle pénétration dans la circulation puissent faciliter, au moins en partie, l'oxydation d'un groupe CH_3, jusqu'à sa transformation en carboxyle, et qu'on ait, par suite, dans les tissus, l'union entre cet acide qui s'est ainsi formé et la glycocolle. De plus, nous ne pouvons certainement pas exclure qu'une partie des produits dérivant de l'huile de santal administrée sous forme de santyl, s'unissent aussi à l'acide sulfurique. On pourrait même objecter qu'ils s'unissent à cet acide seulement et que l'augmentation dans l'élimination des éthers sulfuriques est beaucoup plus importante qu'on ne pourrait le penser à première vue. On pourrait en effet croire que le santyl, par lui-même, à cause de l'action antiseptique qu'il peut développer, spécialement par la présence de l'acide salicylique, tende à diminuer l'élimination des éthers sulfuriques, et que par conséquent même une légère augmentation de ceux-ci acquière une notable importance, d'autres produits (indol, scatol, etc.), qui s' unissent à l' acide sulfurique, étant diminués en même temps. Mais nous avons déjà vu que l'indol, le scatol, etc. ne se montrèrent pas sensiblement diminués; c'est pourquoi, nous ne pouvons, comme je l'ai déjà dit, croire que les produits dérivant du santal, s'unissent à l'acide sulfurique seulement, d'autant plus que la quantité introduite de ce dernier était très notable (30 gr.).

Naturellement, avant de pouvoir affirmer avec certitude quelque chose par rapport à mes recherches, il faudrait pouvoir isoler

(1) Vieth, loc. cit.



l'hypothétique acide dérivant de la scission de l'huile de santal introduite sous forme de santyl; et si la chose est possible, je tâcherai de la réaliser. Toutefois, pour le moment, il me semble que les seuls faits exposés méritent d'être pris en considération, à savoir: que l'huile de santal, par elle-même, s'élimine presque toujours accouplée à l'acide glycuronique, et que cet accouplement est semblable à celui qui a lieu avec l'alcool trichloroéthylique, parce que l'urine présente déjà directement un pouvoir réduisant; tandis que, quand on la donne sous forme de santyl, bien qu'étant éliminée à l'état conjugué, elle se trouve unie à l'acide glycuronique à un degré négligeable, et, au contraire, à un degré notable à d'autres produits.

Cela démontre quelle importance peut avoir, pour un corps donné, la nature chimique d'éther, non seulement au point de vue de son action thérapeutique et toxique, mais encore pour ce qui concerne son mode de se comporter dans l'organisme.

Sur la lipase de la sécrétion intestinale (1)

par le Dr U. LOMBROSO.

(Laboratoire de Physiologie de l'Université de Rome).

Les auteurs qui, les premiers, étudièrent les activités enzymatiques de la sécrétion intestinale, arrivèrent aux résultats les plus contradictoires, ce qui donna lieu aux opinions les plus disparates. Tandis que quelques auteurs attribuaient à la sécrétion entérique toutes les activités enzymatiques que l'on reconnaît à la sécrétion pancréatique (amidolytique, protéolytique, lipolytique), d'autres niaient l'existence d'activités enzymatiques dans la sécrétion entérique. La cause d'une telle diversité d'opinions doit être recherchée dans les modalités avec lesquelles, dans chaque expérience, on recueillait la sécrétion entérique et on en essayait les propriétés enzymatiques.

(1) *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, vol. XVII, fasc. 3, 1908.

C'est ainsi que Leuret, Lassaigne (1), Bidder et Schmidt (2), Frerichs (3), Zander (4) et d'autres, qui recueillirent le suc entérique de fistules intestinales simples, pratiquées en diverses portions de l'intestin, ou la sécrétion qui s'était amassée après de simples ligatures, observèrent, le plus souvent, que ce suc était activement lipolytique, protéolytique et amidolytique. Mais on objecta avec raison que ces résultats n'étaient pas démonstratifs, parce que, avec ces méthodes, on recueillait non seulement le suc entérique, mais encore du suc pancréatique et de la bile, et qu'on pouvait attribuer à ces derniers les phénomènes digestifs observés.

Ceux, au contraire, qui crurent bon d'étudier les activités enzymatiques du suc entérique, en introduisant, dans la lumière intestinale, les substances d'essai renfermées dans de petits sachets, n'arrivèrent à des résultats positifs qu'en laissant très longtemps les substances *in situ* (Bidder et Schmidt (5), Dobrozlawin (6), Busch (7)).

Dans ces dernières années, avec l'introduction d'une méthode plus adéquate, soit pour recueillir la sécrétion entérique (fistule intestinale de Tiry-Vella), soit pour examiner ses propriétés enzymatiques, les différents auteurs sont arrivés à un complet accord, relativement à l'existence d'un grand nombre de propriétés enzymatiques. Tous admettent désormais que le suc entérique exerce une action amidolytique très active, spécialement sur l'amidon cuit, une action inverse sur le sucre de canne, une action sensibilisatrice sur la sécrétion pancréatique, au moyen de sa kinase, etc.

Ces faits fondamentaux étant admis, les efforts des observateurs sont dirigés aujourd'hui sur des problèmes plus particularisés: on cherche, par exemple, à déterminer lequel des éléments chimiques composant le suc entérique constitue la kinase; à établir s'il existe une érepsine; si la kinase et l'érepsine sont deux enzymes distincts, ou si, au contraire, ils ne constituent que des actions diverses d'un même enzyme.

Il est maintenant universellement admis que la sécrétion enté-

---

(1) Leuret et Lassaigne, *Rech. physiol. et chim. pour servir à l'histoire de la digestion*, Paris, 1825.

(2) Bidder et Schmidt, *Die Verdauungssäfte u. d. Stoffwechsel*, Leipzig, 1852.

(3) Frerichs, *Wagner's Handwörterbuch d. Physiol.*, Bd. III, 1846.

(4) Zander, *De succo enterico*. Inaug. diss. Dorpat, 1852.

(5) Bidder et Schmidt, loc. cit.

(6) Dobrozlawin, *Rollets Untersuchungen*, 1870.

(7) Busch, *Virchow's Archiv*, Bd. XIV, 1858.

rique n'est pas capable, par elle-même, de digérer l'albumine; au contraire, la question de savoir si, oui ou non, le suc entérique est capable de dédoubler les graisses neutres alimentaires communes est encore discutée, bien que, cependant, la majorité des auteurs soit pour la négative.

L'examen *in vitro* de l'action exercée par le suc entérique sur les graisses neutres, démontra, même dans les cas les plus favorables, qu'une très petite quantité d'acide gras s'était dégagée, laquelle, étant données les méthodes peu rigoureuses employées pour la déterminer, ne constituait pas une preuve suffisante pour faire admettre l'existence d'un pouvoir lipolytique (Krüger (1), Pregl (2)).

D'autres cas, dans lesquels une quantité suffisamment appréciable d'acide gras s'était dégagée, ne furent pas pris en considération; contre ces cas on objecta que la présence de microorganismes pouvait expliquer la formation de l'acide gras, indépendamment de l'action éventuelle propre du suc entérique. Des recherches de contrôle, exécutées en présence de substances (chloroforme, calomel) aptes à arrêter l'action microbienne, démontrèrent que, dans ces conditions, il ne se dégage pas d'acides gras des graisses neutres. A ces dernières recherches, on peut cependant objecter que l'enzyme lipolytique est très vulnérable: celui du suc pancréatique, par exemple, est très atténué, sinon rendu complètement inactif, dans des conditions où, au contraire, ses autres propriétés enzymatiques ne montrent pas une altération correspondante; il était possible, par conséquent, que les mêmes substances qui entravaient l'action microbienne altérassent en même temps l'action lipolytique propre du suc entérique.

Mais des recherches exécutées dans un autre champ conduisaient également à la conclusion que le suc entérique ne possède pas d'enzymes lipolytiques. On observa qu'après l'extirpation du pancréas il apparaît, dans les fèces, une quantité de graisse correspondant, en poids, à la quantité de la graisse alimentaire (Abelmann (3), Hédon (4) et autres). On déduisit de ce fait:

1° que la graisse des fèces représente la graisse alimentaire non absorbée;

---

(1) Krüger, *Zeitschrift f. Biologie*, Bd. XXXVII, 1893.

(2) Pregl, *Pflüger's Archiv*, Bd. LXI, 1895.

(3) Abelmann, *Ueber die Ausnutzung der Nahrungstoffe nach Pankreasexstirpation*. Inaug. diss. Dorpat, 1890.

(4) Hédon, *Arch. de Physiologie*, 1897.

2° que la graisse alimentaire n'était pas absorbée parce que la sécrétion pancréatique faisait défaut dans le tube digestif. Seule la sécrétion pancréatique serait douée d'une activité enzymatique efficace pour la digestion et l'absorption de la graisse.

Ces déductions apparaissent tellement justifiées par le fait observé, qu'elles ont été acceptées par tous les auteurs. Il existe cependant contre elles d'autres faits tout aussi démonstratifs, à cause desquels, à mon avis, l'interprétation du phénomène observé après l'extirpation du pancréas aurait dû être bien différente. Je rappellerai que l'absorption de la graisse s'accomplit presque normalement, quand, au lieu d'extirper le pancréas, on lie et on sectionne les conduits excréteurs, et que, d'autre part, quand un animal est privé du pancréas, il perd, dans les fèces, de la graisse en quantité à peu près égale à la graisse alimentaire, alors même qu'elle est administrée sous forme d'acide gras ou de savon (1), qui représentent précisément le résultat de l'action de la sécrétion pancréatique sur les graisses.

Je ne m'arrête pas davantage sur cette question; j'ai voulu seulement la mentionner, parce que le résultat des recherches que j'exposerai contribue précisément à nous expliquer comment la graisse peut être absorbée, alors même que la sécrétion pancréatique fait défaut dans le tube digestif.

Dès 1903 (2), j'avais observé que le suc entérique qui coule d'une anse de Vella, soit spontanément après le repas, soit par suite de l'administration de petites doses de pilocarpine, est légèrement lipolytique.

De deux cc. de cette sécrétion avec cinq cc. d'huile d'amandes douces, il se développe (en présence de thymol), au bout de trois à six heures dans le thermostat à 40°, une quantité d'acide oléique telle, qu'elle exige 1,5-2,5 cc. de soude $^1/_{10}$ n. pour qu'il soit neutralisé. J'avais remarqué, en outre, qu'on n'observe pas de différences notables, dans ce léger pouvoir lipolytique, entre une sécrétion recueillie après un repas riche de substances grasses et celle qui était recueillie après un repas privé de ces mêmes substances.

---

(1) U. Lombroso et San Pietro, *Sull'assorbimento dei grassi neutri, acidi grassi e saponi nei cani spancreatizzati*, 1902 (*Giorn. della R. Accad. di Med. di Torino*).

(2) Lombroso, *Atti del Congresso di Patologia*, Firenze, 1903.

En 1905, Boldireff (1), dans le laboratoire de Pawlow, arriva à des résultats semblables. Récemment j'ai pu me convaincre que, quand la muqueuse intestinale est opportunément excitée, la sécrétion entérique est beaucoup plus activement lipolytique que mes premières recherches ne me l'avaient laissé supposer.

En étudiant l'action de la muqueuse intestinale par rapport aux acides qui se forment pendant la digestion (2) (acides gras, acide chlorhydrique, lactique, carbonique, etc.), j'avais observé que, en introduisant dans une anse de Vella une solution d'acide gras (acide oléique dissous dans de la bile), il se déterminait une très abondante sécrétion d'un suc dense, visqueux. Cette sécrétion est douée d'une importante activité lipolytique; de 2 cc. de sécrétion plus 5 cc. d'huile d'amandes douces, en présence de thymol, il se développe, au bout de trois à six heures, dans le thermostat à 40°, une quantité d'acide oléique telle, qu'il faut 6, 7, 8 cc., et même plus, de soude $^{1}/_{10}$ n. pour qu'il soit neutralisé.

Si nous faisons les calculs opportuns pour appliquer la loi de Schultze Borilow, nous voyons que la sécrétion recueillie dans ces conditions est dix à vingt fois plus lipolytique que la sécrétion qui s'écoule spontanément après le repas. Ses autres pouvoirs enzymatiques n'apparaissent pas augmentés dans les mêmes proportions.

L'introduction des autres acides (chlorhydrique, lactique, carbonique) détermine une sécrétion séreuse, plus restreinte, dépourvue ou à peu près d'activité lipolytique; ce qui fait ressortir toujours davantage, le fait que la stimulation chimique particulière produite par l'acide oléique, en contact direct avec la muqueuse, est capable de déterminer cette sécrétion particulière. Que, à des stimulus spéciaux, en contact direct avec la muqueuse intestinale, puisse correspondre une sécrétion douée d'activités enzymatiques spéciales, c'est là un concept qui trouve un appui dans une autre observation faite, longtemps avant la présente, par Pawlow. Il aurait observé (3) que, en introduisant dans une anse intestinale de Vella, du suc pancréatique frais, on a une importante production de kinase, ce qui n'a pas lieu si on introduit du suc pancréatique bouilli. Dans ce cas, la protrypsine serait donc, suivant Pawlow,

(1) Boldireff, *Arch. des Sciences biolog.*, St.-Petersbourg, 1905 (*Le travail périodique de l'apparat digestif*).

(2) Lombroso, *Sull'azione della muccosa intestinale rispetto agli acidi che si formano nella digestione* (*Arch. di Fisiol.*, Firenze, 1907, p. 356, vol. IV).

(3) Pawlow, *Le travail des glandes digestivès*, 1901.

la substance spécifique capable de déterminer une sécrétion de kinase, apte à la transformer en trypsine active.

Il est clair que, après l'administration de graisse, toute la lumière intestinale est soumise à l'action stimulante des acides gras. Il a déjà été observé et confirmé que la scission de la graisse neutre en acide gras et en glycérine s'établit dans l'estomac même. Très active se montre, à cet égard, l'action du suc pancréatique aidé par la bile, dans la première portion de l'intestin. Pendant la digestion de la graisse, il se verse donc dans l'intestin une grande quantité de suc intestinal capable de coopérer efficacement à ce processus.

Le phénomène que j'ai rappelé plus haut — à savoir qu'on peut observer une certaine absorption de graisse, quand on lie les conduits pancréatiques, ou qu'on empêche d'une autre manière la sécrétion externe d'arriver dans l'intestin — se comprend beaucoup plus facilement maintenant que nous avons appris l'existence d'un enzyme lipolytique dans la sécrétion entérique. Il n'est donc plus nécessaire de recourir à l'hypothèse d'Abelmann (1), de Rosenberg (2) et de Pflüger (3), qui, pour expliquer comment était possible l'absorption de la graisse, à pancréas présent dans l'organisme, mais non sécrétant dans l'intestin, admirent que la sécrétion interne était résorbée et arrivait dans celui-ci par une autre voie. Étant donné que le suc intestinal sécrété pendant la digestion de la graisse est doué des propriétés enzymatiques qui sont aptes à favoriser ce processus, il peut se faire que la graisse soit absorbée en vertu, précisément, de cette action qui lui est propre.

(1) ABELMANN, loc. cit.
(2) ROSENBERG, *Pflüger's Archiv*, 1898.
(3) PFLÜGER, *Pflüger's Archiv*, Bd. CVIII, S. 123, 1905.

Sur la signification de l'infiltration graisseuse dans le rein normal du chien (1).

NOTE PRÉVENTIVE de **E. BRUGNATELLI**, Élève interne.

(Laboratoire de Pathologie générale de l'Université de Pavie).

On sait que, dans le rein du chien adulte, on rencontre, comme règle constante, une notable quantité de graisse (Gluge, Rosenstein, Schachowa, Hansemann); elle est distribuée dans les pyramides de Ferrein, de manière que celles-ci se présentent, à l'examen macroscopique, avec une couleur jaunâtre, qui leur donne un relief spécial; à l'examen microscopique, il est facile de constater que cette coloration est précisément due à une infiltration adipeuse, souvent abondante, des épithéliums des canalicules droits des pyramides. Je fais immédiatement observer ici que cette infiltration caractéristique ne s'observe pas chez le petit chien.

Le problème qui se présente à l'esprit, c'est de rechercher quelle est la signification de cette infiltration et si l'on doit établir un rapport entre celle-ci et une fonction d'élimination de la graisse par voie rénale.

Déjà des expérimentateurs précédents ont observé que, chez le chien adulte, il existe toujours une lipurie d'une certaine importance, et ils en ont étudié le mode de se comporter (Scriba, Riedel, Schöndorf); mais, pour pouvoir établir le rapport entre les deux faits, il est nécessaire d'exclure que l'on se trouve ici en présence d'un des dépôts graisseux ordinaires, tels que le tissu adipeux du pannicule sous-cutané, de la capsule adipeuse du rein, ou que celui qui est distribué autour des globules pancréatiques d'un grand nombre d'animaux, tels, enfin, que les infiltrations physiologiques d'un grand nombre de glandes (glande lacrymale, glandes salivaires et glandes de la muqueuse buccale, pancréas, foie, glandes surrénales, testicules, etc.).

Encouragé par le fait d'avoir souvent observé, dans la lumière

(1) *Bollett. della Società Med.-Chir. di Pavia*. 26 juin 1908.

des canalicules droits en question, des gouttelettes adipeuses, et surtout d'avoir vu qu'il ne m'était pas possible de démontrer, chez le petit chien, la lipurie décrite chez le chien adulte, j'ai voulu tenter la preuve en établissant une comparaison entre des animaux nourris avec une diète riche de graisses et des animaux alimentés normalement, et, pour me mettre dans les meilleures conditions d'expérience, j'ai expérimenté sur une série de petits chiens, tous nés de la même parturition et en conditions identiques de poids, de nutrition, etc. Je maintins les uns au pain et au lait écrémé; à la diète des autres, j'ajoutai une certaine quantité de graisse (environ 20 cm^3 d'huile par jour). Au bout d'une quinzaine de jours, ayant sacrifié les animaux, j'ai trouvé, chez les premiers (qui avaient un peu augmenté en poids), tous les dépôts adipeux parfaitement conservés, et même abondants, mais (comme d'ordinaire) l'infiltration des épithéliums rénaux faisait absolument défaut; chez les seconds, au contraire, cette infiltration était importante, tandis que les dépôts ordinaires (en rapport avec la nutrition non appropriée) étaient tous diminués.

Ce mode spécial de se comporter de la graisse infiltrant les épithéliums des canalicules droits comparativement à celle qui constitue les dépôts habituels de graisse dans l'organisme, rapproché des faits rappelés (lipurie normale chez le chien, parallélisme entre l'absence d'infiltration adipeuse et l'absence de lipurie chez le petit chien, et enfin présence de gouttelettes adipeuses dans la lumière des canalicules), tout en suggérant des recherches complémentaires ultérieures, que je poursuis actuellement, me semble appuyer notablement ma manière de voir, c'est-à-dire qu'il y a un rapport entre l'élimination de la graisse par voie rénale, chez le chien, et la présence de la caractéristique infiltration adipeuse des épithéliums des canalicules droits du rein de cet animal.

Le rapport que j'ai cherché à établir est, pour le moment, en dehors du grave problème de la lipurie physiologique — bien qu'il ait beaucoup d'affinité avec celui-ci — car, s'il me semble que la constance des données anatomiques et leur mode constant de se présenter permettent de regarder l'infiltration graisseuse du rein du chien adulte comme un fait normal, il peut certainement y avoir le doute (bien que peu vraisemblable) que son apparition soit liée à de légers états pathologiques chroniques, difficiles à exclure chez un animal adulte. Je crois cependant que c'est là une voie qu'on ne doit point négliger, pour arriver à jeter un peu de lumière sur cet intéressant et très obscur problème.

REVUE DES TRAVAUX
DE PHARMACOLOGIE, DE TOXICOLOGIE ET DE THÉRAPEUTIQUE
publiés en Italie en 1907,

par le Dr **M. CHIÒ**, Assistant
au Laboratoire de Matière Médicale de l'Université de Gênes.

---

1. — **G. ASTOLFONI.**

Une nouvelle méthode pour la recherche de l'acide oxalique contenu dans les urines (1).

La méthode se base principalement sur ce que la clinique analytique enseigne pour le cas où, dans un même liquide, l'acide oxalique est mêlé à l'acide phosphorique. Cette méthode, dont l'A. a constaté l'exactitude au moyen de nombreuses expériences de contrôle, a cet avantage, qu'elle permet de rechercher séparément l'acide oxalurique.

---

2. — **A. BONANNI.**

Sur le mode de se comporter du formiate et de l'acétate de calcium dans l'organisme (2).

Les acides formique et acétique sont, en quantité diverse, éliminés à l'état normal avec l'urine, aussi bien chez les herbivores que chez les carnivores. La quantité moyenne d'acide formique normalement éliminée par jour, par les lapins, varie entre gr. 0,0083 et gr. 0,0063; la quantité moyenne éliminée, par jour, par les chiens, varie entre gr. 0,0099 et gr. 0,0049. La quantité moyenne d'acide acétique éliminée normalement, par jour, par les lapins, varie entre gr. 0,0576 et gr. 0,0439; la quantité moyenne éliminée normalement par les chiens varie entre gr. 0,0439 et gr. 0,0330. Lorsqu'on injecte du formiate de calcium et de l'acétate de calcium dans les veines et sous la peau, à des chiens et à des lapins, une partie de l'acide formique et de l'acide acétique est éliminée par les urines.

(1) *Accad. Med. di Padova*, 1907, Séance du 15 mars
(2) *Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini*, 1907, p. 419.

3. — L. PIGORINI.

La diminution de la toxicité du nitrate d'argent traité par du thiosulfate sodique et l'action de la lumière sur ce phénomène (1).

Sous l'action de la portion du spectre qui comprend les rayons rouges, orangés et jaunes, une solution de nitrate d'argent additionnée de 1, 2, 3 équivalents de thiosulfate sodique pour 1 d'argent, manifeste son pouvoir toxique sur le *Carassius auratus* en un temps beaucoup plus court que sous l'action de la lumière diffuse du jour.

---

4. — C. GIOFFREDI.

La destruction de l'adrénaline dans l'organisme (2).

En faisant, dans du sang défibriné, des solutions titrées d'adrénaline et en comparant leur action hypertensive avec celle de solutions d'adrénaline en solution isotonique au même titre, l'A. démontra que le sang est capable de transformer l'adrénaline en substance inactive, sans l'intervention d'autres tissus. Les conditions indispensables pour que cette transformation puisse se produire sont l'alcalinité et la présence d'oxygène.

Avec la circulation artificielle, dans différents organes et tissus — complètement privés de leur sang —, de solutions isotoniques et titrées d'adrénaline, l'A. constata que le foie spécialement, et secondairement le tissu musculaire, sont capables de détruire l'adrénaline. Le rein, le poumon, le cerveau n'ont aucune influence. Les extraits aqueux, hydro-alcooliques et hydro-glycériques de foie et de muscle sont, eux aussi, complètement inertes.

---

5. — G. BRUGASSI.

Les modifications de l'échange par l'action du strontium (3).

Le chlorure de strontium a un faible pouvoir toxique, et, sous son influence, les fonctions de l'échange organique s'accélèrent d'une manière évidente. Cette accélération n'est point accompagnée d'un affaiblissement des processus oxydatifs intraorganiques, lesquels, au contraire, sous l'action du chlorure de strontium, deviennent plus actifs et plus énergiques. On observe que, tandis que la différence entre le poids atomique du chlorure de

---

(1) *Atti della R. Accad. dei Lincei*, 1907, p. 359.
(2) *Archivio di Farmacologia*, 1907, fasc. 2 et 3.
(3) *Archivio di Farmacologia sperimentale*, 1907, p. 551.

baryum et celui du chlorure de strontium est peu notable, les différences entre les actions biologiques respectives sont au contraire très grandes.

---

6. — F. DE MARCHIS.

Sur les effets de l'introduction directe de l'oxygène dans le torrent circulatoire (1).

L'introduction directe de l'oxygène *très pur* dans les veines est inoffensive, jusqu'à une certaine limite. Chez le chien, à l'état normal, les petites doses et les doses moyennes d'oxygène (cc. 250 et 500), injectées directement dans le torrent circulatoire, ne modifient pas d'une manière essentielle l'échange azoté et les processus d'oxydation de l'organisme; seules les fortes doses (cc. 1000) produisent un ralentissement dans les processus d'oxydation.

L'injection endoveineuse de 225 cmc. d'eau oxygénée — d'où se développent 225 cmc. d'oxygène — donne au sang une coloration brunâtre, qu'il faut attribuer à la formation de méthémoglobine; les animaux continuent cependant à vivre et la méthémoglobine ne tarde pas à disparaître. Chez le même animal, on peut, en moyenne, répéter l'injection deux autres fois, à intervalle de 2-3 jours, sans que la mort survienne fatalement. Cependant, si l'on injecte en une seule fois des doses de 450 cmc., la mort de l'animal a lieu par embolie gazeuse. L'usage de l'eau oxygénée n'est donc pas complètement justifié dans la pratique, car, alors même que l'on pourrait éviter les accidents d'embolie gazeuse, il n'est cependant pas possible d'empêcher les modifications du sang.

Dans l'empoisonnement par l'acide cyanhydrique, l'introduction endoveineuse d'oxygène, alors même qu'elle est commencée $^1/_4$ d'heure, $^1/_2$ heure avant l' injection sous-cutanée de cyanure de potassium, ne modifie pas sensiblement le cours de l'empoisonnement.

---

7. — P. CHIRONE.

Action de l'hydrate de chloral sur le sang (2).

Le chloral, en solution physiologique, altère plus ou moins vite, *in vitro*, les corpuscules rouges, suivant le titre de la solution; l'altération commence par le pâlissement et par l'aspect globeux des corpuscules rouges, et elle va jusqu'à l'hémolyse complète.

---

(1) *Lo Sperimentale*, 1907, p. 731.
(2) *La Riforma Medica*, 1907, n. 33.

Absorbé par voie gastrique, il détermine, dans un premier temps, une augmentation du nombre des hématies, ensuite une diminution, et enfin, au bout de 24 heures, le retour à l'état normal. Par l'action du chloral, on a toujours une augmentation du nombre des leucocytes, et, quand l'empoisonnement est chronique, cette augmentation persiste.

Le taux de l'hémoglobine diminue toujours; il se rétablit vite dans l'empoisonnement aigu, plus lentement dans l'empoisonnement chronique.

Le coefficient isotonique ne présente pas de variations appréciables, aussi bien dans l'empoisonnement aigu que dans l'empoisonnement chronique.

Le chloral détermine une chimiotaxie négative.

Il empêche, *in vitro*, la dissociation de l'oxyhémoglobine et la transforme en méthémoglobine; cette transformation est favorisée par la température élevée.

Le chloral abaisse le poids spécifique du sang *in toto*.

C'est un agent hématique, ce qui concourt à expliquer son mécanisme d'action sur la température et sur l'échange matériel.

---

8. — E. CORTESI.

Influence de l'aldéhyde acétique et de l'acétone sur l'oxygène mobile du sang (1).

In vitro, l'aldéhyde acétique, ajoutée dans la proportion de 1 °/₀ à du sang défibriné avec 10 °/₀ de solution physiologique, diminue, dans un premier temps (2 heures et demie), l'oxygène mobile; dans un second temps, elle l'augmente; l'acétone, au contraire, l'augmente toujours. *In vivo*, soit à dose toxique (0,12-0,33), soit à dose mortelle (0,25-0,70 par Kg.), l'aldéhyde acétique augmente toujours l'oxygène mobile, tandis que l'acétone le diminue et, à fortes doses, l'augmente.

---

9. — S. NICOTRA-FERRO.

Influence des purgatifs salins sur la viscosité du sang (2).

En introduisant du sulfate de magnésium, en diverses solutions aqueuses, dans le tube digestif de chiens à jeun depuis 24 heures, l'A. a pu observer, au moyen du viscosimètre d'Ostwald, que la viscosité du sang augmente, et que cette augmentation commence une heure et demie environ après l'ingestion; qu'elle atteint le *maximum*, pour les solutions concentrées, au

(1) *Bollettino delle Scienze mediche*, 1907, fasc. 5.

(2) *Archivio di Farmacologia e Terapeutica*, 1907, p. 181.

bout de deux heures et quart; que, au bout de 5-7 heures, la viscosité diminue. La concentration de la solution purgative a de l'influence sur l'augmentation de la viscosité. Avec la méthode de Benedicenti, qui permet d'étudier la viscosité du sang vivant aussitôt qu'il est sorti de l'artère, sans exiger la défibrination, on observe les mêmes faits, et, en outre, on voit que le sang devient plus coagulable.

L'A. croit que l'augmentation de la viscosité dépend d'une soustraction d'eau au sang, par suite de phénomènes osmotiques dus à la différente concentration saline du sang et de la potion saline. L'augmentation de la coagulabilité est probablement liée aux variations de la viscosité.

---

10. — A. PATTA.

Contribution critique et expérimentale
à l'étude de l'action des extraits d'organes sur la fonction circulatoire (1).

Le ralentissement du rythme cardiaque, par l'adrénaline, provoqué chez les chiens et chez les lapins, est déterminé non par l'augmentation de la pression artérielle, mais par l'action excitante du médicament sur l'inhibition cardiaque. L'accélération que, dans de rares cas, l'adrénaline détermine chez les chiens, est probablement due à une excitation du système accélérateur, tandis que le même phénomène, chez les lapins, doit être attribué, en très grande partie, à un état d'inexcitabilité du vague. Les extraits de la portion corticale et de la portion médullaire des glandes surrénales ne présentent pas, dans l'ensemble, des différences substantielles dans leur action sur le rythme cardiaque. La vaso-constriction adrénalinique n'est pas entravée par le nitrate d'amyle, par le curare, par l'apocodéine, mais elle peut être empêchée, *in vivo*, par l'administration prolongée de chloroforme, et, dans les circulations artificielles *post mortem*, par des doses opportunes de chloral.

Les extraits de glandes thyréoïdes, injectés dans les veines, provoquent, chez les chiens et chez les lapins, parfois une augmentation et parfois une diminution de la pression artérielle; l'augmentation est due à la stimulation des centres vaso-constricteurs, la diminution à une vaso-dilatation dans le territoire des splanchniques, par excitation des nerfs dépresseurs, et à une vaso-dilatation d'origine périphérique. La fréquence du rythme cardiaque n'est pas influencée d'une manière constante par l'extrait thyréoïdien, et le ralentissement important que l'on observe parfois est dû à une stimulation du vague. La parathyréoïdine Vassale détermine toujours

---

(1) *Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini*, 1907.

un abaissement de la pression artérielle, probablement par dilatation vasculaire d'origine périphérique.

Les extraits de testicules, injectés dans les veines, déterminent, chez les chiens (seulement chez les chiens?), parfois une augmentation et parfois une diminution de la pression; chez les lapins, seulement une dépression. L'ovarine provoque, chez les chiens et chez les lapins, un abaissement de la pression, dû, de même que la dépression donnée par l'extrait de testicules, à l'action des nerfs dépresseurs et à une dilatation vasculaire d'origine périphérique.

---

11. — G. QUADRI.

De l'action des parathyréoïdes sur le pouls, sur la pression artérielle et sur l'échange matériel (1).

L'extrait des glandes parathyréoïdes ne modifie pas le pouls et la pression artérielle des individus sains; il détermine une diminution de la pression dans les cas où celle-ci est constamment et anormalement élevée.

---

12. — F. LASAGNA.

Contribution expérimentale et clinique sur l'action antibactérique et thérapeutique des métaux colloïdaux (2).

Les solutions d'hydrosol d'or, à doses assez élevées, ne montrent pas, *in vitro*, de propriétés bactériques sur le bacille du typhus et sur le *staphylococcus pyogenes aureus*; elles n'ont aucun pouvoir neutralisant sur la toxine tétanique des animaux; elles n'ont apporté aucun avantage thérapeutique bien évident chez les malades de pneumonie.

---

13. — G. ASTOLFONI.

Recherches sur le mercure colloïdal (3).

La dose mortelle, par voie hypodermique, chez le lapin, varie entre cgr. 1 et 1,5 par Kg.; chez le cobaye, elle est d'environ cgr. 5 par Kg.; par voie gastrique, chez le lapin, elle est de cgr. 3-4,5 par Kg.; ces doses, comme on le voit, sont inférieures à celles d'autres composés mercuriels. Quelle que soit la voie par laquelle il est administré, le mercure est éliminé principalement avec les fèces, et, en petite partie, avec les urines; on le

---

(1) *Gazzetta medica italiana*, 1907, p. 351.
(2) *La Riforma medica*, 1907, p. 1075.
(3) *Accad. Med. di Padova*, 1907, Séance du 28 janvier.

retrouve très vite dans les excrétions et il disparaît dans une période de temps variant de 6 à 18 jours. Après la mort de l'animal, le métal se trouve localisé spécialement dans le foie, dans les reins et dans les parois intestinales, tandis que, dans la rate, dans le cœur et dans les poumons, on ne peut en trouver que de petites quantités. Si l'on change la voie d'introduction, on observe seulement des différences quantitatives.

---

14. — E. FILIPPI.

Recherches pharmacologiques sur un nouveau composé organique d'iode (Iodile) (1)

Avec des expériences *in vitro*, l'A. a constaté que l'iodile se comporte comme un iodure; que, suivant toute probabilité, c'est un iode hydrate d'une base organique et qu'il altère moins que l'iodure de potassium très pur le processus de la digestion artificielle. D'expériences *in vivo*, il est résulté que l'iodile est moins toxique que l'iodure de potassium, qu'il est promptement absorbé, qu'il s'élimine plus lentement que l'iodure de potassium et qu'il est doué d'une activité diurétique considérable.

---

15. — E. FILIPPI.

Recherches pharmacologiques sur un nouveau composé organique du Brome (Bromyle) (2).

In vitro, le bromyle est plus stable que les sels de brome. *In vivo*, il montre une toxicité un peu inférieure à celle du bromure de potassium et il s'élimine plus lentement que ce sel, s'il est administré à petites doses, plus rapidement s'il est donné à doses fortes. Le bromyle provoque une diurèse très abondante; a doses très élevées, il détermine, dans le tube gastro-entérique et dans les reins, les lésions propres de tous les autres composés bromiques; il se fixe en forme insoluble dans le système nerveux; la partie organique qui le constitue agit sur les centres nerveux et non sur les nerfs périphériques, ni sur les muscles.

Suivant Filippi, on doit le préférer aux autres composés bromiques, dans les cas où l'administration doit durer longtemps, parce qu'il ne fatigue pas, comme ils le font, le rein et le cerveau.

(1) *Rivista critica di Clinica medica*, 1907, n. 41.
(2) *La Clinica moderna*, 1907, n. 31.

16. — E. FILIPPI.

Recherches et considérations sur la valeur thérapeutique de quelques préparations salicyliques récentes (1)

Les deux préparations les plus récentes, c'est-à-dire le Benzosalin et la Novaspyrine, auraient, sur les autres, l'avantage d'être insolubles dans le suc gastrique, et par conséquent non absorbables de la part de l'estomac. L'A. a constaté que les deux composés ne sont que partiellement dédoublés par les tissus vivants et par les ferments de l'organisme; que la présence d'un acide empêche la scission du benzosalin, entrave celle de la novaspyrine; que le suc entérique sépare seulement en partie les deux composés, et moins le benzosalin que la novaspyrine; que l'un et l'autre peuvent être employés comme excitateurs des sécrétions plutôt que comme véritables antirhumatismaux.

17. — A. PITINI.

Recherches pharmacologiques sur les amino-kétones (2).

L'amino-acétone produit, chez les chiens et chez les lapins, des phénomènes de faiblesse motrice, et, à doses élevées, il entraine la mort sans convulsions. En remplaçant le méthyle de l'amino-acétone par le phényle, on obtient l'amino-acéto-phénone, qui est doué d'une toxicité beaucoup plus grande que l'amino-acétone et qui détermine, chez les chiens, chez les cobayes et chez les grenouilles, des phénomènes convulsifs suivis de paralysie. Les faits convulsifs sont aussi d'origine spinale. La toxicité de l'amino-kétone est donc très différente, suivant que celle-ci contient un radical méthyle ou un radical phényle.

18. — A. PITINI.

Recherches pharmacologiques sur quelques dérivés de la thébaïne (3).

La phénylhydrothébaïne et son éther méthylique exercent, sur les grenouilles, sur les chiens, sur les cobayes et sur les pigeons, une action convulsivante, et l'origine des convulsions est spinale. L'excitabilité des nerfs moteurs et des muscles striés n'est pas directement influencée. Les deux substances agissent sur le cœur, en déterminant une diminution dans

(1) *Archivio di Farmacologia e Terapeutica*, 1907, p. 119.
(2) *Ibid.*, *ibid.*, 1907, p. 193.
(3) *Ibid.*, *ibid.*, 1907, p. 359.

la force des systoles, avec augmentation de la phase diastolique; elles excitent les appareils modérateurs du cœur; elles provoquent une constriction des vaisseaux chez la grenouille. Les phénomènes d'empoisonnement sont les mêmes que ceux qui sont déterminés par la thébaïne; malgré l'introduction du radical phénylique ou méthylique, les deux dérivés ne présentent pas d'action curarique, parce que ce sont des bases tertiaires et que les radicaux alcooliques ne sont pas fixés à l'azote nucléaire. On observe donc que, pour les dérivés de la thébaïne, comme pour les dérivés de la morphine, le type d'action pharmacologique ne change pas quand le noyau fondamental reste intact.

---

19. — G. B. VALERI

Quelques recherches pharmacologiques sur le calomel (1).

L'A. a trouvé que le calomel, injecté sous la peau ou entre les muscles (chez les lapins), est éliminé très lentement par les fèces et par les urines, mais plus par les premières que par les dernières. L'élimination du mercure diminue progressivement, d'une manière régulière. Le calomel, mêlé avec de la bile ou avec de la pulpe pancréatique, à la température de 37°, se transforme en partie en un composé soluble de mercure, et cette transformation est beaucoup plus intense dans la pulpe pancréatique (23 °/₀) que dans la bile (5 °/₀); cela expliquerait l'origine désinfectante du chlorure mercureux le long du tube digestif. Le calomel, pris par la bouche, à petites doses non purgatives, retarde notablement l'absorption gastrique.

---

20. — G. B. VALERI.

Recherches pharmacologiques sur la névraltéine (2).

De recherches sur des grenouilles et sur des animaux à sang chaud, il est résulté que la névraltéine est peu toxique, comparativement à d'autres dérivés de la phénéthidine; que, même à doses élevées, elle n'a presque aucune action sur le cœur, sur le sang, sur la pression artérielle et sur le système nerveux; qu'elle a, au contraire, une forte action hyperthermisante, non inférieure à celle de la phénacétine, et, en outre, une action antinévralgique; qu'elle s'élimine rapidement par les reins, et que l'urine donne la réaction de l'indophénol.

(1) *Archivio di Farmacologia e Terapeutica*, 1907, p. 101.
(2) *Accad. Med. di Padova*, 1907, Séance du 31 mai.

---

21. — A. BONANNI.

Sur l'absorption du fer (1).

Le fer, même introduit à l'état inorganique, est absorbé et bien assimilé par le tube gastro-entérique.

---

22. — L. COLESCHI.

La sécrétion de l'estomac sous l'usage des eaux chlorurato-sodiques (2).

Les eaux minérales chlorurato-sodiques augmentent la sécrétion de l'acide chlorhydrique de la part de la muqueuse gastrique; et cette augmentation est favorisée par les eaux hypotoniques plus que par les eaux hypertoniques.

---

23. — G. ALESSANDRO.

Influence des purgatifs, des vomitifs, des entéroclysmes sur le contenu en sécrétine et en entérokinase de l'intestin grêle (3).

Vingt-huit expériences faites sur des chiens autorisent l'A. à affirmer que l'huile de ricin, le sulfate de magnésie, le calomel, le chlorhydrate d'apomorphine, l'ipécacuanha, le tartre stibié, les entéroclysmes salés ne produisent aucune variation dans le contenu en sécrétine et en entérokinase de l'intestin grêle.

---

24. — G. B. VALERI.

Influence de la température sur l'action que quelques substances exercent sur le cœur de grenouille (4).

Après avoir détruit la moelle, on met le cœur à découvert, on le suspend à la Engelmann et on le soumet — à des températures variant entre 5° et 20° — à l'action de quelques-uns des cardiokinétiques les plus importants. Dans le cœur atropinisé, on a, avec l'élévation de la température,

---

(1) *Bollettino della R. Accad. Med. di Roma*, 1907, p. 84.
(2) *Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini*, 1907, p. 186-239.
(3) *Ibid.*, 1907, fasc. 5.
(4) *Arch. di Fisiologia*, 1907, p. 397.

une augmentation dans le nombre des révolutions cardiaques ; avec l'abaissement, on observe le fait inverse. Le cœur, ralenti par l'action des cardiotoniques, ralentit encore davantage ses battements quand la température s'abaisse; il les accélère notablement, jusqu'à atteindre la fréquence normale et même à la dépasser, quand la température s'élève. L'A. conclut de là que l'action de la température sur le cœur est une action très complexe.

---

25. — V. SCAFFIDI.

Mécanisme d'action du cæsium sur le cœur normal et sur le cœur en dégénérescence graisseuse (1).

Le cæsium ne manifeste aucune action toxique sur le cœur normal ou sur le cœur dégénéré; il possède tous les caractères des cardiokinétiques, car il augmente considérablement la potentialité du travail du cœur normal, en renforçant et en élevant la systole et en faisant augmenter l'excitabilité du myocarde; il agit sur le cœur en dégénérescence graisseuse, sur lequel les cardiokinétiques ordinaires — d'action principalement musculaire — n'exercent aucune action. Ce dernier fait laisse supposer que l'action du cæsium ne se fait pas sentir exclusivement sur la fibre musculaire, mais aussi sur le système nerveux.

---

26. — G. BUGLIA.

Toxicité comparée des cathions sur le muscle (2).

Parmi les métaux alcalins, le sodium est moins toxique que le potassium; parmi les alcalino-terreux, le calcium est moins toxique que le baryum, le cuivre est moins toxique que l'argent; dans le groupe du magnésium, celui-ci est le moins toxique; viennent ensuite le cadmium, puis le mercure; enfin, dans le groupe du manganèse, l'intensité de l'action toxique suit encore à peu près l'ordre chimique. Les exceptions, lithium sur les muscles, lithium et béryllium sur le sang, s'interprètent par le fait que le lithium se rapproche, par ses caractères chimiques, des alcalino-terreux et le béryllium des métaux trivalents du troisième groupe. Les expériences que l'A. a faites l'amènent à conclure que, de même que toutes les propriétés physiques et chimiques, les propriétés pharmacologiques sont aussi une fonction du poids atomique des éléments.

---

(1) *Archivio di Farmacologia sperimentale e Scienze affini*, 1907, p. 631.
(2) *Arch. di Fisiologia*, 1907, p. 285.

27. — **G. CORONEDI.**

Sur l'usage du ferment de raisin en médecine (1).

Le ferment de raisin est efficace dans les états dyspeptiques en général — spécialement quand ils sont accompagnés d'états d'auto-intoxication, qui en représentent la conséquence la plus naturelle et la plus ordinaire — parce qu'il favorise la sécrétion de suc gastrique physiologiquement actif et limite les processus de putréfaction intestinale. Le suc gastrique, qui est sécrété en plus grande abondance, étant riche d'acide chlorhydrique, il apporte un excellent concours, non seulement à la digestion, mais encore à la désinfection de l'estomac.

---

28. — **A. BRAGA.**

Sur l'emploi du nitrate d'amyle dans le traitement des hémoptysies tuberculeuses (2).

Dans 20 cas d'hémoptysie, l'A. administra, par inhalation, du nitrate d'amyle, obtenant chaque fois, en quelques minutes, l'arrêt de l'hémorragie: le bienfaisant résultat s'explique par le fait que, par la vaso-dilatation générale de la circulation, on obtient très rapidement une notable anémie du poumon. L'inhalation doit être suivie de l'administration de coagulants (gélatine, chlorure de calcium).

---

29. — **G. FAELLI.**

Stérilisation de la gélatine pour usage hypodermique (3).

Pour conserver à la gélatine toutes ses propriétés, tout en la stérilisant parfaitement, l'A. conseille de la mettre dans une étuve à sec, où se trouve une capsule pleine d'eau, qui cède librement la vapeur à l'air; au bout de trois heures d'exposition à 130°, la gélatine conserve encore son point de fusion à 29°, comme la gélatine non stérilisée.

---

30. — **V. LUSINI** et **G. MEI-GENTILUCCI.**

Sur la valeur de la réaction biologique dans la pharmacologie (4).

Les injections répétées et progressivement croissantes d'infusion de racines et de feuilles de belladone, dans les veines, dans le péritoine et sous la

---

(1) *Rivista critica di Clinica medica*, 1907, p. 687.
(2) *Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche*, 1907, p. 153.
(3) *Il Corriere sanitario*, 1907, p. 295.
(4) *Atti della R. Accad. dei Fisiocritici di Siena*, 1907, n. 7-8.

peau des lapins, déterminent la formation, dans le sang, de précipitines spécifiques pour les infusions de racines et de feuilles de belladone. La réaction ne s'observe pas, si le sérum de l'animal est mis en contact avec les alcaloïdes atropine et hyoscine. On n'obtient pas la formation de précipitines en traitant les lapins, même pendant longtemps, avec des doses élevées d'atropine et de morphine. Les alcaloïdes et les poisons chimiques définis ne peuvent donc être caractérisés par la réaction biologique, laquelle, par conséquent, ne peut être appliquée, en pharmacologie, que pour reconnaître les substances dans la composition complexe desquelles entrent aussi les corps protéiques.

31. — G. ALTANA.

De l'action toxique de l'anhydride carbonique sur les microorganismes (1).

Dans une atmosphère d'anhydride carbonique pure, le développement est absolument négatif pour un grand nombre de germes, très faible et inconstant pour d'autres, positif pour quelques-uns, bien que plus tardif et moins abondant que le développement des contrôles à l'air. Dans un mélange d'anhydride carbonique et d'oxygène ou d'air atmosphérique, la plupart des germes qui ne se développaient pas dans un milieu d'anhydride carbonique pure conservent un développement négatif.

32. — L. PRETI.

Action des sels sur le pouvoir fermentatif de quelques diastases (2).

En essayant, sur la colle d'amidon, l'action de la pancréatine, du sérum de sang déalbuminisé, de l'urine humaine, de la taka-diastase et de la maltine, soit comme tels, soit après les avoir soumis à la dialyse, soit enfin après avoir ajouté aux ferments dialysés de petites quantités de chlorure de sodium, l'A. a pu démontrer:

que, avec la dialyse, disparaît le pouvoir réduisant que présentent, à un degré plus ou moins élevé, les solutions de préparations de ferments, l'urine et le sérum;

que la dialyse prolongée peut rendre inactive l'amylase de la solution de pancréatine, celle qui est contenue dans le sérum et dans l'urine;

que l'adjonction de chlorure de sodium restitue à la pancréatine, au sérum et à l'urine dialysées leur activité amylolytique;

(1) *Rivista d'Igiene e Sanità pubblica*, 1907, p. 293.
(2) *La Clinica medica italiana*, 1907, p. 336.

que le pouvoir diastasique de la taka et de la maltine persiste, au contraire, bien que les solutions de ces ferments aient été soumises à une dialyse prolongée.

En étudiant l'action réactivante de solutions équimoléculaires d'acide chlorhydrique, sulfurique et nitrique, et d'un grand nombre de sels, sur le ferment soumis à la dialyse, l'A. a établi que *le pouvoir réactivant est en rapport avec l'état de concentration des sels et des acides employés.* Des solutions très diluées des acides et des sels sont capables de rétablir, dans une mesure diverse, le pouvoir amylolytique de ces ferments; mais, avec des solutions plus concentrées, le pouvoir réactivant ne s'exerce plus.

33. — V. GALLETTA.

La sécrétine, l'entérokinase, le pouvoir sécrétant des cellules pancréatiques et le pouvoir digestif du ferment protéolytique du suc pancréatique du chien dans les empoisonnements aigu, subaigu et chronique par le sublimé corrosif et dans l'empoisonnement chronique par le plomb (1).

Pour l'empoisonnement, l'A. employa la voie hypodermique et la voie buccale. D'après les résultats de ses expériences, il conclut: que, jusque dans les états de déchéance ou même de ruine organique, consécutifs aux empoisonnements susdits, fussent-ils poussés jusqu'à la mort de l'animal, les cellules pancréatiques conservent très bien leur activité sécrétante; le suc pancréatique contient toujours du proferment protéolytique; le contenu en sécrétine et en entérokinase de l'intestin grêle est comme dans les conditions normales de nutrition et de santé.

34. — C. BIONDI.

Recherches sur l'hémolyse dans les empoisonnements chroniques par le plomb (2).

Chez trois chiens et chez trois lapins, l'A. a obtenu des résultats négatifs, aussi bien pour l'autolyse que pour l'isolyse, soit avec le sérum des animaux empoisonnés, soit avec l'extrait aqueux des hématies.

(1) *Riforma Medica*, 1907, n. 22.

(2) *Bollettino della Società fra i cultori delle Sc. Med. e Natur. in Cagliari*, 1907, p. 503.

35. — BIONDI et GALASSI.

Sur la présence de leucocytes sudanophiles dans le sang des animaux empoisonnés avec de l'antimoine (1).

Dans le sang de cobayes et de lapins empoisonnés avec de l'oxyde d'antimoine, il apparaissait des leucocytes contenant des gouttelettes de graisse, dont on pouvait établir la présence au moyen de la coloration à frais proposée par Cesaris-Demel. Ces gouttelettes se trouvaient en plus grand nombre et plus volumineuses dans des polynucléés, qui, au lieu des granulations normales, présentaient des masses plus ou moins arrondies colorées en bleu intense.

36. — V. BIANCHI.

L'action de l'alcool sur la circulation du sang chez l'homme (2).

L'alcool éthylique, aux doses de gr. 0,25, 0,50, 0,75, 1 — en solution de 50 °/₀ d'eau — par Kg. de poids de l'individu, exerce une action sur les vaisseaux et sur le cœur jusqu'à une heure et demie après l'ingestion. Quelques minutes, après l'ingestion, suffisent pour que, dans les vaisseaux de la main et dans les carotides, il se manifeste une dilatation, qui, par le temps où elle se produit, est en rapport avec la quantité d'alcool ingéré; Bianchi incline à admettre que la dilatation des vaisseaux puisse être attribuée à une parésie des vaso-constricteurs. Chez les chiens, avec une différence de degré entre les petits et les gros, on a un abaissement de la pression, plus notable chez les derniers. Sur le cœur de l'homme, jusqu'à une heure et demie après l'injection de l'alcool, les petites doses n'ont pas d'action marquée, les doses moyennes produisent un renforcement de l'ictus, les fortes doses renforcent l'ictus et produisent fréquence et célérité.

37. — I. SIMON.

Recherches sur la coagulation des albumines. Variations chimico-physiques du sérum par adjonction d'alcool (3).

En ajoutant, au sérum de sang, des quantités croissantes d'alcool, on obtient, dans les propriétés chimico-physiques du sérum, une série de

(1) *Bollett. della Soc. fra i cultori delle Sc. Med. e Nat. in Cagliari,* 1907, p. 503.
(2) *Lo Sperimentale*, 1907, p. 157.
(3) *Arch. di Fisiologia*, 1907, fasc. 6.

variations qui se groupent nettement en deux périodes successives. Dans la première période, les colloïdes du sérum ne précipitent pas, mais ils subissent des modifications qui les rendent aptes à précipiter à la suite d'une nouvelle adjonction d'alcool; dans la seconde, au contraire, la précipitation graduelle a lieu, et d'autant mieux que la quantité d'alcool ajoutée est plus grande. Le passage d'une période à l'autre n'est pas graduel, mais il a lieu brusquement, avec un détachement net, qui est spécialement considérable pour la viscosité.

38. — **G. BUGLIA** et **F. SIMON.**

Variations physico-chimiques du sérum durant l'action de l'alcool et des anesthésiques (1).

L'ingestion d'alcool détermine, dans le sérum sanguin du chien, une diminution de la densité, une augmentation très forte dans la concentration moléculaire, une diminution importante de la conductibilité électrique. Ces variations physico-chimiques correspondent parfaitement à celles qui ont été observées en expérimentant *in vitro* (sérum de cheval), et elles apparaissent graves si l'on considère que, en conditions physiologiques, on a, d'ordinaire, avec l'augmentation de la concentration moléculaire, une augmentation de la conductibilité électrique. D'après ces observations, en considérant que le défaut d'équilibre des liquides circulants doit nécessairement entraîner un défaut d'équilibre dans les protoplasmas, on ne doit plus considérer, suivant les Auteurs, l'alcoolisme simplement comme une action chimique de la molécule C_2H_5OH. Les variations sont si fortes qu'elles pourraient être prises en considération en cas de diagnostic clinique ou médico-légal.

L'éther et le chloroforme (administrés par voie pulmonaire) produisent des effets peu importants dans le sérum sanguin du chien, et les variations chimico-physiques mentionnées, déjà très petites avec l'éther, deviennent même absolument négligeables avec le chloroforme, qui, pour ce motif, pourrait, à ce point de vue, être considéré comme moins nuisible que l'éther.

39. — **L. GIORDANI.**

Sur les fines altérations nerveuses dans l'intoxication par la quinine (2).

L'A. provoqua une intoxication aiguë ou chronique, chez quelques chiens, au moyen de diverses préparations de quinine, et, à la mort, dans la

(1) *Rend. della R. Accad. dei Lincei*, 1907, p. 418.
(2) *Il Policlinico* (*Sezione pratica*), 1907, fasc. 23.

forme aiguë, il trouva: macroscopiquement, hyperhémie des différents organes, augmentation du liquide céphalique, hyperhémie de la dure-mère et de la pie-mère; microscopiquement, des faits de légère chromatolyse dans la moelle allongée, une diminution du nombre des éléments cellulaires, et, dans quelques cellules, un déplacement du noyau vers la périphérie.

40. — C. CIANCI.

Sur les altérations du système nerveux central dans l'empoisonnement aigu et dans l'empoisonnement chronique par la cinchonidine (1).

Dans l'empoisonnement aigu, les lésions cellulaires sont peu importantes; elles se réduisent à un renflement des cellules, à un certain degré, plutôt léger, de chromatolyse et à un agrandissement de l'espace péricellulaire; il y a, au contraire, prédominance des altérations vasculaires, qui sont très intenses, avec dilatation et stase des vaisseaux veineux et artériels, parfois avec rupture de la paroi vasculaire et épanchement consécutif, et infarctus hémorragique. Dans l'empoisonnement chronique, les altérations vasculaires sont légères, et, au contraire, prédominent les altérations cellulaires, pour lesquelles on arrive, de la chromatolyse, à la complète désintégration et à l'atrophie d'une très grande partie des cellules de la substance grise et de leurs prolongements, avec invasion consécutive d'éléments parvicellulaires et de corpuscules neurophages.

41. — G. PAPADIA.

Artério-sclérose expérimentale provoquée par la nicotine (2).

La nicotine, par injections endoveineuses, produit, chez les lapins, jeunes ou adultes, des lésions de l'aorte, caractérisées par une dégénérescence hyaline des fibres cellules musculaires, par une atrophie des fibres élastiques de la tunique moyenne et par des processus de prolifération de la tunique intime. A la suite des lésions régressives de la tunique moyenne, il se produit une endoartérite hyperplasique qui évolue dans le sens d'une sclérose, dont la caractéristique est la présence de nombreux petits faisceaux de fibrilles élastiques entre les cellules de connectif. Dans les

(1) *La Riforma Medica*, 1907, p. 1185.
(2) *Rivista di Patologia nervosa e mentale*, 1907, p. 161.

couches plus profondes de cet épaississement, suivent des processus dégénératifs, et les zones lymphatiques sont infiltrées de sels de calcium, ce qui, dans les régions limitrophes, provoque une prolifération connective.

42. — A. DE DOMINICIS.

Électivité de la strychnine pour le neurone sensible (1).

Au moyen d'analyses faites sur la partie antérieure et sur la partie postérieure de la moelle épinière de 6 chiens, tués avec 10 cgr. de sulfate de strychnine à 1 °/₀, l'A. a démontré que la strychnine se localise en plus grande quantité sur la partie postérieure que sur la partie antérieure. La constatation de la présence d'une plus grande quantité de strychnine dans la partie postérieure de la moelle épinière concorde pleinement avec les résultats des expériences faites pour déterminer le siège d'action du poison et l'électivité de son action pour le neurone sensible.

43. — A. DE DOMINICIS.

Sur le mode d'action de l'oxyde de carbone (2).

De l'examen chimique et comparé d'un poids égal de sang et de cerveau d'animaux intoxiqués, il résulte que la quantité d'oxyde de carbone contenu dans le cerveau est très supérieure à celle qui est liée par l'hémoglobine du sang contenu dans le cerveau même. L'A. croit qu'il y a une accumulation d'oxyde de carbone dans le tissu nerveux, ce qui appuierait l'hypothèse d'une action directe du poison sur les centres nerveux.

(1) *Giornale delle Scienze mediche*, 1907, p. 360.
(2) *Gazzetta Internaz. di Medicina*, 1907, n. 11.

AGATINO GIOVANNI BARBÈRA

L'épouvantable catastrophe, qui, dans la nuit du 28 décembre, jeta dans la consternation toute la Nation italienne, devait produire aussi un vide douloureux dans les rangs des physiologistes italiens. Le Prof. A. Barbèra, le distingué et encore jeune Directeur de l'Institut de Physiologie de Messine, a trouvé la mort sous les ruines de sa ville bien-aimée.

Le cœur se serre d'angoisse devant la disparition du collègue, de l'ami, que le destin aveugle et cruel a abattu dans la plénitude de la santé et de la vigueur, alors que la patrie et la science attendaient encore de lui de longs et utiles services.

Si la mort de A. Barbèra est une grande perte pour la Physiologie, c'en est une aussi pour la noble et infortunée ville sicilienne, que tout italien désire ardemment voir se relever de ses ruines dans un avenir prochain, et qui se trouve ainsi privée du concours précieux d'un citoyen dévoué, ayant acquis dans l'administration civique une position éminente, par son infatigable activité, toujours guidée par une claire vision des besoins et des intérêts de sa chère Messine.

Barbèra naquit à *Nizza Sicilia* au mois de septembre 1867; c'est donc à peine s'il avait dépassé la quarantaine lorsque la mort l'atteignit d'une manière si tragique. C'est à Messine, qu'il considéra toujours comme sa ville natale, que Barbèra fit toutes ses études, depuis les premières élémentaires jusqu'à la Ve année de médecine. Il passa ensuite à Bologne, où il obtint son Doctorat *cum laude* au mois de juillet 1892, laissant déjà entrevoir qu'un bel avenir l'attendait. Encore étudiant, il fréquenta assidûment le Laboratoire de Physiologie de Bologne, et, dès qu'il eût obtenu son diplôme de Docteur, le Prof. Albertoni, qui avait immédiatement reconnu les rares qualités d'esprit et de cœur de son jeune

élève, le voulut près de lui en qualité d'assistant, charge que Barbèra remplit avec grand profit jusqu'en 1902, année dans laquelle il obtint, au concours, la chaire de Physiologie de Messine. Ce succès fut, pour Barbèra, la réalisation de son plus ardent et de son plus cher désir: retourner en qualité de maître dans l'Athénée d'où il était parti étudiant, et se retrouver avec ses frères bien-aimés, dont la plupart devaient, comme pour affirmer la grande affection qui les unissait, périr avec lui dans un suprême embrassement, en cette terrible nuit du 28 décembre.

Barbèra a puissamment contribué au progrès de la Physiologie. Esprit ordonné, plein de pénétration et de lucidité, travailleur infatigable, il aborda avec succès plusieurs problèmes complexes de Physiologie, parvenant même à en résoudre complètement quelques-uns. Il s'occupa avec prédilection des questions concernant les sécrétions, et tous les biologistes connaissent ses études sur la sécrétion biliaire, qui l'amenèrent à des conclusions importantes, accueillies aujourd'hui dans tous les traités de Physiologie. Et il n'est pas un physiologiste qui ignore les recherches qu'il exécuta, en collaboration avec Asher (dans l'Institut de Kronecker, qui l'avait en haute estime), sur la lymphogenèse; recherches qui apportèrent la lumière dans cette question tant débattue, en démontrant que la formation de la lymphe est gouvernée surtout par le travail des organes. Intéressantes également sont ses publications sur la température du corps, en rapport avec les divers genres d'alimentation, sur l'excitabilité de l'estomac de grenouille, sur l'influence de l'iode, des iodures et de l'iodoturine sur la circulation, ainsi que celles qui concernent l'inanition. A ces travaux, qu'il accomplit, pour la plus grande partie, pendant les dix ans qu'il resta au Laboratoire de Bologne, comme assistant, il faut ajouter les recherches qu'il exécuta, avec la collaboration d'un certain nombre d'élèves, dans son Laboratoire de Messine, et parmi lesquelles je citerai particulièrement les recherches sur la sécrétine et sur l'entérokinase.

Si cette production scientifique abondante et variée a valu à Barbèra de voir son nom justement apprécié parmi les physiologistes, ses qualités comme enseignant et comme organisateur d'un institut scientifique ne sont pas moins dignes d'être mentionnées. A Bologne, il fut le collaborateur éclairé du Prof. Albertoni dans le travail de rénovation du Laboratoire de Physiologie, et, à Mes-

sine, il s'occupait activement de la formation d'un institut qui répondît pleinement aux besoins et aux exigences d'un laboratoire moderne de physiologie, dans lequel il fût possible d'entreprendre n'importe quelle recherche se rattachant à la branche scientifique qu'il professait. La mort le frappa au moment où il s'appliquait, avec une persévérance qui surmontait tous les obstacles, à réaliser ce noble but de son existence, toute consacrée à l'enseignement et à la science, et alors que la bonne semence qu'il avait jetée semblait promettre une riche récolte.

Attaché à lui par les liens d'une profonde amitié et par une parfaite communauté d'idées et de vues scientifiques, j'exprime ici, en mon nom personnel et au nom de tous ceux qui le connurent, et en le connaissant apprirent à l'estimer et à l'aimer, pour sa bonté, pour l'élévation de son caractère, pour le concours désintéressé qu'il ne refusa jamais à ceux qui s'adressèrent à lui, la douleur profonde que nous cause la disparition de l'ami bon et loyal, du savant dont la modestie égalait le mérite.

A. Pugliese.

Catalogue des publications de A. G. BARBÈRA.

1893-1894. — *L'azoto e l'acqua nella bile e nelle urine* (Thèse de doctorat) (*Mem. R. Acc. delle Sc. di Bologna*, 1893. — *Arch. ital. de Biol.*, 1893, t. XX).

— *L'eliminazione della bile del digiuno e dopo differenti generi di alimentazione* (*Bull. Sc. Med. di Bologna*, ser. 7, vol. V. — *Arch. it. de Biol.*, 1895, t. XXIII).

— *Rapporto tra la eliminazione dell'urea e della bile nel digiuno e dopo differenti generi di alimentazione* (*Ibid.*, 1894).

— *Un nuovo ureometro a mercurio* (*Ibid.*, 1894).

1896. *Influenza dei clisteri nutritivi sulla eliminazione della bile e sulla secrezione del succo gastrico* (*Bull. Soc. Med. di Bologna*, ser. 7, vol. VII. — *Arch. it. de Biol.*, 1896, t. XXVI).

1898. *La temperatura della mucosa e del contenuto gastrico, del retto e della vagina nel digiuno e dopo diversi generi d'alimentazione* (*Bull. Soc. Med. di Bologna*, ser. 7, vol. IX).

1898. *Un nuovo metodo per determinare l'alcalinità del sangue* (*Ann. di Farmacoterapia e Chimica*, n. 6, 1898).

— *Ancora sulla eliminazione della bile dopo le varie alimentazioni* (*Bull. delle Sc. Med. di Bologna*, ser. 7, vol. IX).

— *Influenza dei vari generi di alimentazione sulla frequenza dei movimenti cardiaci e respiratori e sulla temperatura* (*Ibid.*, ser. 7, vol. VIII, fasc. 10).

— *Ueber die Reizbarkeit des Froschmagens* (*Zeits. f. Biol.*, XXXVI, 2, 239).

— *Ueber die Erregbarkeit von Herz- und Gefässnerven* (*Pflüger's Arch.*, Bd. LXVIII, p. 434).

— *Ein Gefässnervencentrum im Hundeherzen* (*Zeit. f. Biol.*, XXXVI, 259).

— En collaboration avec Asher. — *Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe* (*Zeisch. f. Biol.*, XXXVI, 154).

1900. *Della pretesa azione colagoga del violetto di metile* (*Bull. Soc. Med. di Bologna*, ser. 7, vol. XI, 1900).

1901. *Alimentazione sottocutanea e formazione della bile* (*Ibid.*, ser. 8, vol. I, 1901).

1902. *Contributo alla fisiologia del digiuno* (*Ibid.*, ser. 8, vol. II, 1902).

— En collaboration avec Bicci, *Contributo alla conoscenza che il digiuno apporta negli elementi anatomici dei vari organi e tessuti. Ghiandola tiroide* (*Ibid.*, ser. 8, vol. II).

1908. *La temperatura della bile e del fegato, ecc.* (Vol. I delle ricerche del Laboratorio di Messina, p. 1).

— *Influenza del digiuno completo e prolungato sul potere secernente del pancreas*, etc. (*Ibid.*, p. 18. — *Arch. di Fisiol*, 1907).

— En collaboration avec Sculco. – *Influenza del liquido di macerazione acida di mucosa duodenale digiunale sulla escrezione urinaria dell'acqua e sul volume del rene* (*Ibid.* et *Arch. di Fisiol.*, 1907).

— En collaboration avec Briguglio. — *La secretina, l'enterochinasi, il potere secernente del pancreas e l'attività proteolitica del succo pancreatico nell'uremia sperimentale* (*Ibid.* et *Arch. per le Sc. Med.*, vol. XXXI, n. 9, 1907).



Prof. Dr UGOLINO MOSSO

Codirecteur des *Archives italiennes de Biologie*

né à Chieri le 14 juin 1854
décédé à Gênes le 6 mars 1909.

UGOLINO MOSSO

Le Prof. Ugolino Mosso est mort subitement, le 6 mars, à Gênes, où il enseignait la Matière médicale et la Pharmacologie expérimentale depuis dix-huit ans.

D'une santé un peu chancelante dans ces derniers mois, il paraissait en bonne voie de guérison, et personne n'aurait pu prévoir une fin aussi prématurée. Il y a quelques semaines, il m'écrivait pour me féliciter d'avoir échappé miraculeusement à l'épouvantable catastrophe de Messine et il me disait combien il s'affligeait de se voir condamné par la maladie à un repos forcé; mais en même temps il projetait de nouveaux travaux et il espérait se remettre bientôt à ses chères études. La mort inexorable a brisé tout d'un coup son existence qui semblait promettre encore une si énergique activité.

Le Prof. U. Mosso était né à Chieri, en 1854, d'une famille très modeste. C'est dans sa ville natale qu'il commença ses études; mais il les interrompit bientôt, et après avoir accompli son service militaire il passa dans une administration de l'État. Il s'était fait ainsi une position honorable et tranquille, qui eût pu sembler l'idéal pour quiconque se fût contenté d'une vie incolore et monotone. Mais il ne jugea point de la sorte, lui qui avait sous les yeux l'exemple lumineux de son frère aîné, l'illustre physiologiste Angelo Mosso. Ce fut pour lui comme un encouragement, une invitation continuelle à appliquer son esprit à des choses plus élevées et plus nobles, si bien qu'il résolut de reprendre ses études interrompues, pour pouvoir ensuite, en marchant sur les traces de son frère, se dédier à l'étude des sciences biologiques.

C'est ici que commence la période la plus belle de la vie d'Ugolino Mosso, et qu'on pourrait donner comme exemple à tant de

jeunes gens d'aujourd'hui, lesquels, en face des premières difficultés. perdent cette confiance en soi-même, qui est la première garantie du succès, et renoncent à la lutte.

Avec une volonté de fer, avec une persévérance merveilleuse, U. Mosso se remit aux études à l'âge où on les termine d'ordinaire, sans que jamais il en éprouvât aucun sentiment d'humiliation ou de fatigue. Les yeux fixés sur le but glorieux qu'il se proposait d'atteindre, il travaillait sans relâche, prenant sur son sommeil et sur son repos pour augmenter d'autant ses heures journalières de travail; et c'est ainsi qu'il put, en un temps relativement court, terminer ses études classiques, puis s'inscrire à l'Université et prendre, en 1885, son Doctorat en médecine.

La thèse qu'il présenta dans cette circonstance traitait de l'*Influence du système nerveux sur la température animale*; thèse pour laquelle l'Académie de Médecine lui décerna le prix Reviglio. Dans ce premier travail, il étudiait l'influence que les émotions et les fatigues exercent sur la température du corps, et il analysait, sous ce point de vue, l'action de la strychnine et du curare. L'étude intéressante de la température animale attira longtemps l'attention du Prof. U. Mosso, qui en fit l'objet de nombreuses recherches, publiées dans plusieurs travaux successifs. Je rappellerai les expériences qu'il fit pour invertir les oscillations diurnes de la température chez l'homme sain; ses observations sur l'action des substances qui, par le moyen du système nerveux, augmentent ou diminuent la température animale, comme le curare, le chloral, la picrotoxine, la thébaïne, l'acide lactique; enfin ses études, faites avec un nouveau calorimètre, sur les fièvres produites par l'anémie aiguë, sur l'action qu'exerce l'antipyrine sur les centres thermiques cérébraux

En 1888, U. Mosso fut nommé assistant à l'Institut de Physiologie de Turin. Ayant obtenu, au concours, un poste de perfectionnement à l'étranger, il alla à Strasbourg, où il travailla sous la direction de l'illustre Prof. Schmiedeberg, que tant de pharmacologistes de la nouvelle génération ont eu pour Maître dans les recherches scientifiques. C'est de cette époque que datent les recherches quantitatives faites par U. Mosso sur l'élimination de l'acide salicylique et sur les produits de transformation de la benzilamine dans l'organisme animal, recherches qui démontrèrent que le noyau benzinique n'est pas détruit dans l'organisme lorsque cette substance passe sous forme d'acide hippurique dans les urines.

Revenu en Italie, U. Mosso fut nommé professeur de Pharmacologie à Gênes, où il resta jusqu'à la fin de sa vie, sans cependant oublier jamais l'Institut Physiologique de Turin d'où il était sorti, s'intéressant à toutes les questions qui y étaient étudiées et qui furent également l'objet de son activité scientifique. Ainsi, lorsque l'ergographie ouvrit de nouveaux horizons à l'étude de la fatigue, il étudia, en recourant à cette méthode, l'action des principes actifs de la noix de kola, de la cocaïne, des sucres, des aliments, de l'oxyde de carbone sur la courbe de la fatigue musculaire chez l'homme, et, alors que la physiologie de l'homme sur les Alpes formait l'objet des recherches du Laboratoire de Turin, il prit part à l'expédition scientifique sur le Mont Rosa, et là, au moyen d'un ingénieux appareil portatif, imaginé par lui, pour déterminer l'acide carbonique dans l'air expiré par l'homme, il put démontrer comment procède l'élimination de l'anhydride carbonique à de grandes altitudes.

Nombreux aussi sont les travaux de U. Mosso et de ses élèves relativement à des questions de caractère purement pharmacologique. Une analyse détaillée de ces travaux nous entraînerait trop loin. Qu'il me suffise de rappeler ici ses intéressantes recherches sur la cocaïne, qu'il étudia dans toutes ses particularités et à tous les points de vue, ses études sur la formaline, sur l'acétylène, sur le chloralose, sur la phénocolle, et enfin ses expériences sur la sulfinide benzoïque, ou saccharine, qu'il étudia avec le Professeur V. Aducco, arrivant à démontrer l'innocuité de cette substance et la possibilité de ses applications thérapeutiques.

Telle est, en quelques mots, l'œuvre scientifique du Prof. U. Mosso, à laquelle il s'appliqua avec grand amour et grand enthousiasme. J'ai eu bien souvent l'occasion de le suivre dans ses travaux, et je puis dire qu'il aimait la science, non pour le profit qu'elle peut donner, mais pour les joies intellectuelles qu'elle procure, et qu'il sentait profondément toute la poésie que renferme l'étude des mystères de la vie.

Mais ceux qui, comme moi, ont vécu dans l'intimité avec le Prof. U. Mosso, regretteront non seulement le savant, mais aussi et surtout l'ami affectueux et dévoué. Je le revois encore tel qu'il m'apparut dans notre dernière entrevue, à Parme, à l'occasion du Congrès de la Société Italienne des Sciences. Nous nous promenions, à heure tardive, dans les rues silencieuses et désertes de la ville,

éclairée par la lumière sereine de la pleine lune; il me parlait de son Laboratoire, de nos communs amis, de sa chère famille pour laquelle il vivait, et il y avait, dans toutes ses paroles, un sentiment si profondément affectueux, que cette conversation intime, familière, m'est restée imprimée dans l'âme comme un souvenir à la fois plein de douceur et de mélancolie!...

Tous ceux qui ont connu U. Mosso l'ont aimé et le pleureront, parce qu'ils savent qu'il était modeste et bon — chose rare aujourd'hui — et qu'il y avait, dans son cœur, de véritables trésors d'affection et de dévouement.

A. BENEDICENTI.

Catalogue des publications de U. MOSSO.

1885. *Influenza del sistema nervoso sulla temperatura animale* (*Giorn. R. Acc. Med. di Torino*, ann. 1885, fasc. 10-12. — *Arch. f. Path. Anatom. und Physiol., herausgegeb. von Virchow*, Bd. CVI, p. 80. — *Arch. it. de Biol.*, t. VII, p. 306).

En collaboration avec V. ADUCCO, *Esperienze fisiologiche intorno all'azione della sulfinide benzoica o saccarina di Fahlberg* (*Arch. Sc. Med.*, vol. IX, n. 22. — *American chemical Journ.*, vol. I, p. 170 et vol. II, p. 181. — *Arch. ital. de Biol.*, t. VII, p. 158).

1886. En collaboration avec V. ADUCCO, *Ricerche sulla fisiologia del gusto* (*Giorn. R. Acc. Med. di Torino*, 1886, n. 1-2).

En collaboration avec V. ADUCCO, *Applicazioni terapeutiche della sulfinide benzoica o saccarina di Fahlberg* (*Gazz. delle Cliniche*, 1886, 1° sem. — *Arch. it. de Biol.*, t. VIII, p. 22).

Esperienze fatte per invertire le oscillazioni diurne della temperatura nell'uomo sano (*Giorn. R. Acc. Med. di Torino*, 1886, fasc. 5. — *Arch. ital. de Biol.*, t. VIII, p. 177).

Azione delle sostanze che per mezzo del sistema nervoso aumentano o diminuiscono la temperatura animale (*Accad. Scienze di Torino* (Atti), vol. XXI, ann. 1886).

1887. *Sull'azione fisiologica della cocaina* (*Atti R. Acc. Lincei*, 1885-1886. — *Arch. für exper. Pathol. und Pharm.*, Bd. XXXII, S. 153. — *Arch. ital. de Biol.*, t. VIII, p. 323).

1889. *La dottrina della febbre in rapporto coi centri termici cerebrali. Studio sull'azione degli antipiretici* (*Giorn. R. Accad. Med. di Torino*, 1889, p. 73. — *Arch. it. de Biol.*, t. XIII, p. 451).

— En collaboration avec A. RONDELLI, *Sulla respirazione dell'aria riscaldata a 200° coll'apparecchio proposto da Weigert per la cura della tisi* (*Rivista ital. di Clin med.*, ann. 1889. — *Rivista Clin. e Arch. italiano*, ann. XXVIII. — *Deutsch. mediz. Wochensch.*, 1889, n. 87. — *Arch. ital. de Biol.*, t. XII, p. 259).

— *Ricerche sulla natura del veleno che si trova nel sangue dell'anguilla* (*Rend. Accad. dei Lincei*, ann. 1889. — *Arch. it. de Biol.*, t. XII, p. 229).

— *Azione del caldo e del freddo sui vasi sanguigni* (*Atti R. Accad. delle Sc. di Torino*, vol. XXIV, ann. 1889. — *Arch. it. de Biol.*, t. XII, p. 346).

— *Ricerche quantitative sull'eliminazione dell'acido salicilico e sui prodotti di trasformazione della benzilamina nell'organismo animale* (*Rendic. R. Accad. dei Lincei*, vol. V, 2° sem., p. 133).

1890. *Azione della cocaina sulla contrazione dei muscoli* (*Giorn. R. Acc. Med. di Torino*, 1890, n. 1-2).

— *Azione della cocaina sull'uomo, su varie classi di vertebrati e sui vegetali* (*Giorn. R. Acc. Med.*, 1890, n. 4-5-6. Un résumé de ce travail et du précédent se trouve aussi dans les *Arch. it. de Biol.*, t. XIV, p. 247).

1892. En collaboration avec F. FAGGIOLI, *Sull'azione fisiologica della fenocolla* (*Boll. R. Acc. Med. di Genova*, ann. VII, 1892, fasc. 1. — *Arch. it. de Biol.*, t. XX, p. 161).

1893. *Azione dei principii attivi della noce di kola sulla contrazione muscolare* (*Atti R. Acc. Sc. di Torino*, vol. XXVIII, n. 7-8, 1893. — *Arch. it. de Biol.*, t. XIX. p. 241).

— *Cloralosio e paracloralosio* (*Boll. R. Acc. Med. di Genova*, 1894, fasc. 2. — *Arch. ital. de Biol.*, t. XXI, p. 195).

— *Azione d'alcuni alcaloidi sulla germinazione e sullo sviluppo successivo della pianta* (*Atti della Soc. ligustica di Sc. natur. e geogr.*, ann. V, fasc. 1. — *Arch. ital. de Biol.*, t. XXI, p. 231).

— En collaboration avec L. PAOLETTI, *Influenza dello zucchero sul lavoro dei muscoli* (*Rend. R. Acc. Lincei*, p. 218, ann. 1893. — *Arch. ital. de Biol.*, t. XXI, p. 293).

1894. *Sulla trasformazione del rosso di kola in caffeina* (*Atti R. Acc. Sc. Torino*, vol. XXIX, sed. 15 aprile 1894. — *Arch. it. de Biol.*, t. XXII, p. 33).

1895. En collaboration avec L. PAOLETTI, *Sull'azione fisiologica della formalina* (*Giorn. R. Accad. Med. di Torino*, vol. I, ann. LVIII, sed. 25 giugno 1895. — *Arch. it. de Biol.*, t. XXIV, p. 321).

— *Influenza del curaro sulla temperatura del corpo. Contributo allo studio del processo febbrile* (*Boll. R. Acc. Med. di Genova*, 1895, p. 209. Un court résumé de ce travail a été donné dans les *Arch. ital. de Biol.*, t. XXV, p. 290).

1896. *Un apparecchio portatile per determinare l'acido carbonico nell'aria espirata dall'uomo* (*Rend. R. Acc. Lincei*, 1896, 1° sem., fasc. 5, p. 221. — *Arch. it. de Biol.*, t. XXV, p. 235).

— *La respirazione dell'uomo sul Monte Rosa. Eliminazione dell'anidride carbonica a grandi altezze* (*Rend. R. Acc. Lincei*, 1896, 1° sem. — *Arch. it. de Biol.*, t. XXV, p. 247).

— En collaboration avec L. Paoletti, *L'azione tossica dell'acetilene* (*Atti R. Acc. Lincei*, vol. V, 2° sem. 1896. — *Arch. it. de Biol.*, t. XXVI, p. 325).

1899. *Sull'azione emetica e purgativa dell'*aleurites cordata (*Boll. R. Acc. Med. di Genova*, fasc. 1, 1889, p. 1. — *Arch. it. de Biol.*, t. XXXII, p. 21).

1900. *Temperatura del corpo nel digiuno e velocità di assimilazione degli idrati di carbonio.* Nota 1ª (*Rend. R. Acc. Lincei*, vol. IX, fasc. 3, ann. 1900. — *Arch. ital. de Biol.*, t. XXXIII, p. 242).

— *Velocità d'assorbimento e d'assimilazione degli albuminoidi e dei grassi* (*Rend. R. Accad. Lincei*, vol. IX, fasc. 4. — *Arch. ital. de Biol.*, t. XXXIII, p. 325).

— *Influenza dell'ossido di carbonio sulla temperatura del corpo* (Dans le volume: *La respirazione nelle gallerie e l'azione dell'ossido di carbonio*, Milano, Treves, 1900. — Voir aussi *Arch. it. de Biol.*, t. XXXIV, p. 429).

— *L'asfissia nelle gallerie e esperienze coll'ossido di carbonio fatte sull'uomo* (Dans la publication indiquée ci-dessus, et dans les *Arch. ital. de Biol.*, t. XXXV, p. 1).

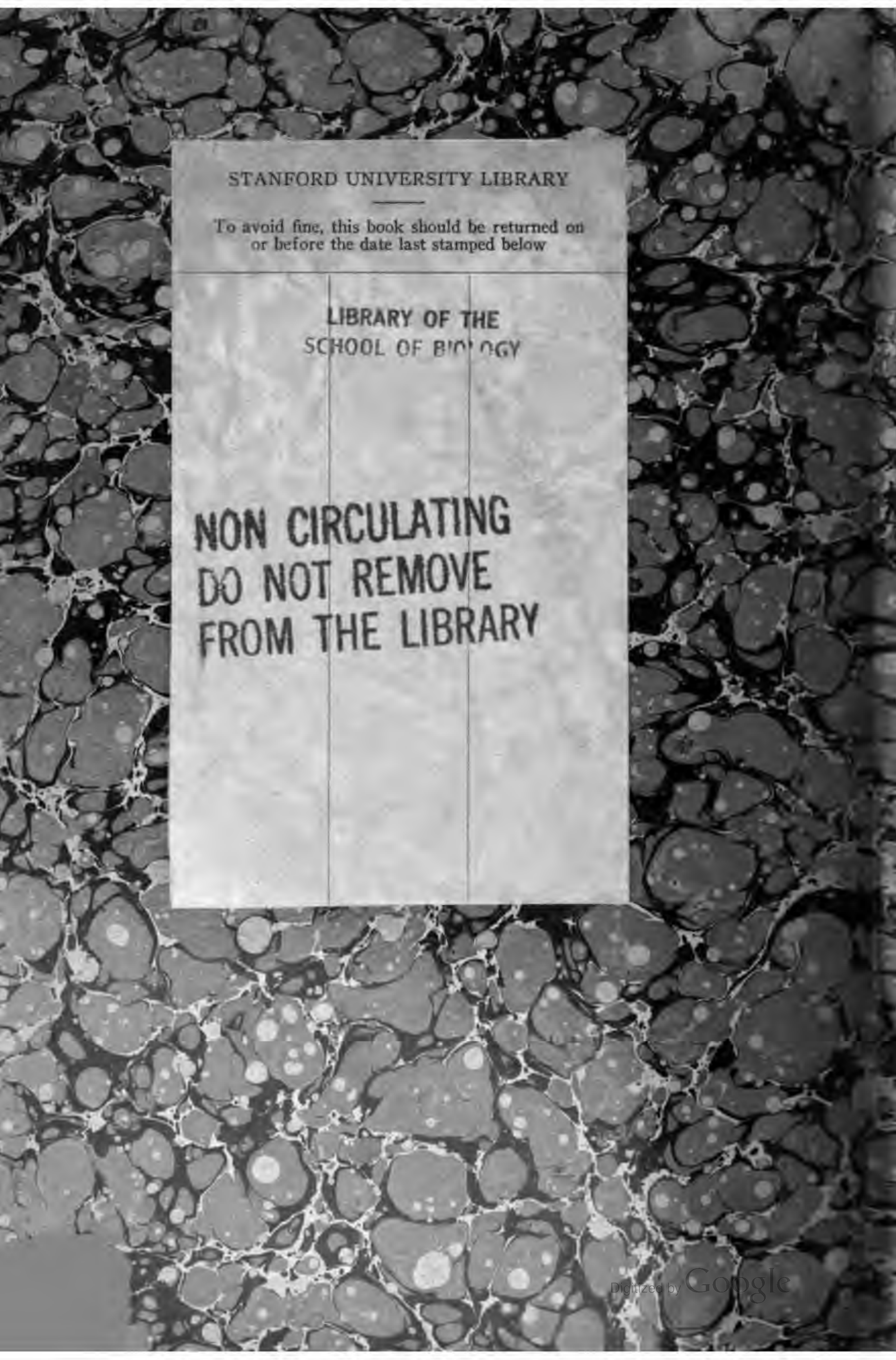
1906. *Gli eccitanti del cervello.* — Discorso inaugurale letto per la solenne inaugurazione degli studi nella R. Università di Genova, il 3 novembre 1906. Soc. tipo-litogr. ligure Oliveri. Genova.

1907. *Tossicità dei primi prodotti della digestione e influenza degli alimenti sulla contrazione muscolare* (*Rend. R. Acc. Lincei*, vol. XVI, serie 5, fasc. 5, 1907. — *Arch. it. de Biol.*, t. XLVII, p. 289).

— *Velocità d'eliminazione dei primi prodotti della fatica e loro influenza sulla contrazione dei muscoli* (*Rend. Acc. Lincei*, vol. XVI, serie 5, fasc. 6. — *Arch. it. de Biol.*, t. XLVII, p. 409).

1908. *Influenza della emozione sulla forza dei muscoli* (Dans le *Festband für O. Schmiedeberg*. — *Arch. it. de Biol.*, t. L, p. 292).

En outre, le Prof U. Mosso a donné, dans les *Arch. ital. de Biol.*, une revue des Travaux de Pharmacologie, de Toxicologie et de Thérapeutique publiés en Italie durant les années 1900-1907 inclusivement.


STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
To avoid fine, this book should be returned on or before the date last stamped below
LIBRARY OF THE
NON CIRCULATING
DO NOT REMOVE
FROM THE LIBRARY
Digitized by Google


FALCONER
BIOL. LIB.
NON CIRCULATING
DO NOT REMOVE
FROM THE LIBRARY
Digitized by Google

